

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

66

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE  
(DIPLOME D'ÉTAT)

*Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1933*

PAR

KÉMAL DJEMIL

Vétérinaire-Capitaine de l'armée turque  
Né le 18 mars 1905 à Istambul (Turquie)

MORVE  
ET  
IMMUNITÉ ANTI-MORVEUSE

(TRAVAIL DU SERVICE DE MICROBIE TECHNIQUE  
DE L'INSTITUT PASTEUR)

*Président :* M. R. DEBRÉ, *Professeur à la Faculté de Médecine.*

*Assesseurs* { MM. VERGE { *Professeurs à l'École Vétérinaire*  
                  { ROBIN { *d'Alfort.*

LAVAL

IMPRIMERIE BARNÉOUD

1933



ANNÉE 1933

THÈSE

N° 66

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

*Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1933*

PAR

KÉMAL DJEMIL

Vétérinaire-Capitaine de l'armée turque  
Né le 18 mars 1905 à Istambul (Turquie)

---

MORVE  
ET  
IMMUNITÉ ANTI-MORVEUSE

(TRAVAIL DU SERVICE DE MICROBIE TECHNIQUE  
DE L'INSTITUT PASTEUR)

---

*Président :* M. R. DEBRÉ, *Professeur à la Faculté de Médecine.*

*Assesseurs* { MM. VERGE } *Professeurs à l'École Vétérinaire*  
                  { ROBIN } *d'Alfort.*

---

LAVAL  
IMPRIMERIE BARNÉOUD

1933

# PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

*Directeurs honoraires* : MM. P.-J. CADIOT et H. VALLÉE.

*Directeur* : M. E. NICOLAS.

*Professeurs honoraires* : MM. G. BARRIER, Inspecteur général honoraire des Écoles Vétérinaires, P.-J. CADIOT, H. VALLÉE.

## PROFESSEURS ET CHARGÉS DE COURS

|                                                                                                                                   | MM.                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Anatomie descriptive des animaux domestiques . . . . .                                                                            | BRESSOU.              |
| Physiologie, thérapeutique générale . . . . .                                                                                     | MAIGNON.              |
| Physique & Chimie médicales, toxicologie, pharmacie. .                                                                            | NICOLAS.              |
| Parasitologie et maladies parasitaires, clinique; Zoologie.                                                                       | HENRY.                |
| Pathologie médicale des équidés et des carnassiers, clinique; sémiologie et propédeutique, jurisprudence . .                      | ROBIN.                |
| Pathologie chirurgicale des équidés et des carnassiers, clinique; anatomie chirurgicale, médecine opératoire et ferrure . . . . . | COQUOT.               |
| Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire, clinique; médecine opératoire, obstétrique . . . . .                       | LESBOUYRIES.          |
| Pathologie générale et microbiologie, maladies microbiennes et police sanitaire, clinique . . . . .                               | PANISSET.             |
| Histologie et embryologie, anatomie pathologique, autopsies . . . . .                                                             | PETIT.                |
| Zootecnie et économie rurale. . . . .                                                                                             | DECHAMBRE.            |
| Agronomie, botanique et hygiène; matière médicale . .                                                                             | { HENRY.<br>SIMONNET. |
| Industrie et contrôle des produits d'origine animale . .                                                                          |                       |
|                                                                                                                                   | VERGE.                |

## PROFESSEUR AGRÉGÉ

M. LESBOUYRIES.

## CHEFS DE TRAVAUX

|                        |             |
|------------------------|-------------|
| MM. SIMONNET (agrégé). | MM. VALADE. |
| MONVOISIN.             | BRION.      |
| MOUSSU (R.).           | GORET.      |
| M. BERTHELON.          |             |

La Faculté de Médecine et l'École Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation



A TOUS CEUX QUI  
ONT CONTRIBUÉ A SAUVER MON PAYS

1947  
1948  
1949



A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT DEBRÉ

*En le remerciant du grand honneur qu'il nous  
fait, en acceptant la présidence de cette thèse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NICOLAS

Directeur de l'Ecole Vétérinaire d'Alfort.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR L. PANISSET

Professeur à l'Ecole Vétérinaire d'Alfort.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VERGE

Professeur à l'Ecole Vétérinaire d'Alfort.



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

A MONSIEUR LE DOCTEUR E. ROUX

Directeur de l'Institut Pasteur,  
Membre de l'Académie des Sciences.

*Qui a bien voulu m'accueillir à l'Institut Pasteur  
et s'intéresser à mon travail.  
Qu'il soit assuré de mon dévouement respectueux.*

A MON CHER MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RENÉ LEGROUX

*Chez qui j'ai trouvé la plus bienveillante hospitalité durant mes études à l'Institut Pasteur et qui a bien voulu m'accorder sa confiance en m'associant aux travaux qu'il poursuit depuis des années.*

*C'est à lui que je dois ma véritable formation dans la Bactériologie, comme tant d'autres jeunes biologistes qui viennent se former dans la Maison de Pasteur.*

*Il m'a guidé pas à pas dans ce travail; qu'il trouve ici toute ma reconnaissance.*



A MONSIEUR LE MÉDECIN  
COMMANDANT DES TROUPES COLONIALES J. GENEVRAY  
Directeur de l'Institut Pasteur d'Hanoï.

*Pendant les premiers mois de travail au Laboratoire, il m'a soutenu par ses encouragements.  
Qu'il soit assuré de mon fidèle et constant souvenir.*

A MADAME LE DOCTEUR C. JERAMEC

*qui m'a conseillé de travailler à l'Institut Pasteur.  
En témoignage de respectueux attachement et de reconnaissance de l'appui qu'elle n'a jamais cessé de me donner pendant ces travaux, dont une grande partie fut faite avec sa collaboration.*

A TOUS CEUX QUI M'ONT AIDÉ  
DEPUIS QUE JE TRAVAILLE A L'INSTITUT PASTEUR

MESSIEURS LES DOCTEURS J. DUMAS et P. GIROUD

MESSIEURS F. TRÉHOREL et L. SECOND



A AHMED VEFIK PACHA

Ancien Chef du Service vétérinaire  
au Ministère de la Défense Nationale de Turquie.

A SADETTINI BEY

Chef du Service vétérinaire  
au Ministère de la Défense Nationale de Turquie.

A DJEMAL BEY

Conseiller vétérinaire auprès de l'Etat-Major général de Turquie

A SÜREYYA TAHSIN BEY

Chef des Laboratoires d'Etlik  
du Ministère de l'Agriculture de Turquie.

AUX MIENS ET A MES AMIS



## INTRODUCTION

La morve, maladie infectieuse des solipèdes, transmissible à l'homme, est anciennement connue dans toutes les parties du monde. Elle est caractérisée par des formations nodulaires dans certains organes, en particulier dans les poumons, et par les ulcérations de la peau et des muqueuses des voies respiratoires ; au niveau des lésions on rencontre toujours un microorganisme particulier, *bacillus mallei*. Elle a existé, à l'état endémique, un peu partout pendant des siècles.

La découverte de la malléine, appliquée au diagnostic, a permis de dépister les formes chroniques et d'édicter des mesures de police sanitaire qui ont entraîné la disparition de la maladie, plus ou moins rapidement suivant le progrès social de chaque pays. Si pendant plusieurs années la malléination n'a pas été employée dans certains pays, la cause en était dans la mauvaise préparation de la malléine ; la malléine du Dr Roux [48], dite de l'Institut Pasteur, très active, toujours égale à elle-même a permis d'enregistrer des résultats définitifs.

Aujourd'hui, la maladie se trouve réduite à des cas isolés, grâce à l'abatage de tous les animaux atteints, contaminés, voire même suspects de la morve. En France, parmi les chevaux de la population civile d'après les statistiques du service vétérinaire du Ministère de l'Agriculture, en 1895 il y avait 1.992 animaux cliniquement morveux ; en 1908, 398 animaux morveux ou réagissant à la malléine ; en 1915, 136 et en 1932, 2.

Parmi les chevaux de l'armée française, la morve n'existait plus en 1914 ; mais durant la grande guerre, par suite des fatigues, et surtout de l'introduction des chevaux étrangers, la maladie réapparaît d'une façon foudroyante.

|             | Chevaux ayant réagi<br>à la malléine | Chevaux abattus<br>pour morve |
|-------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| 5 mois 1914 | 1.956                                | 1.238                         |
| 1915        | 32.283                               | 6.980                         |
| 1916        | 15.299                               | 5.334                         |
| 1917        | 6.954                                | 5.647                         |
| 1918        | 2.351                                | 1.680                         |

Après la guerre, dès 1920, aucun cas de morve n'était signalé.

En Angleterre (F. C. MINETT) le nombre des chevaux morveux jusqu'à 1881 est enregistré très approximativement. Entre 1887 et 1907 il y avait 2.000 chevaux morveux, en moyenne, par an.

En 1909, 533 foyers, 1.753 animaux atteints,

En 1915, 50 foyers, 83 animaux atteints,

En 1926, 2 foyers, 3 animaux atteints

et depuis aucun cas n'est signalé.

Aux Etats-Unis d'Amérique, au cours de ces huit dernières années la maladie a été complètement supprimée.

En Allemagne, 2.206 animaux étaient morveux en 1915; le nombre de ces animaux demeure élevé jusqu'à 1920 et baisse ensuite dans de telles proportions, qu'en 1926, 100 cas seulement étaient signalés.

\*  
\* \*

Dans les pays où les mesures ne peuvent encore être strictement appliquées, des foyers comprenant un nombre beaucoup plus élevé d'animaux morveux persistent et constituent ainsi un danger permanent pour le cheptel animal du voisinage.

Chez l'homme qui est aussi sensible à l'infection, elle est plutôt une maladie professionnelle. La majeure partie des cas signalés se trouve parmi les vétérinaires, les microbiologistes, les agriculteurs et toutes les personnes chargées de soigner les animaux.

D'après le vétérinaire anglais GAIGER [13], qui fut victime de la contamination, la morve est la plus douloureuse des maladies dont un homme puisse souffrir.

KALNING, après avoir découvert la malléine, en collaboration avec HELMAN [15] en 1890-1891, est mort à la suite d'une contamination de morve.

Mon Maître de Microbiologie à l'Ecole vétérinaire de Stamboul AHMET BEY, son assistant HUDAÏ BEY, furent victimes de la même contamination et sont morts, il y a quelques années, dans les circonstances particulièrement pénibles.

\*  
\* \*

Devant la diminution sensible de la maladie dans les pays les plus civilisés, il ne faut pas croire qu'il en soit de même dans tous les autres pays. Bien que la médecine vétérinaire soit dotée d'un moyen radical, pratique, dans la lutte contre cette maladie, grâce à la malléine, il n'est pas toujours facile de l'appliquer et d'exterminer tous les foyers qui existent actuellement.

Les guerres contribuent à l'accroissement formidable du nombre de chevaux morveux, par suite de la mobilisation générale des animaux dont quelques-uns porteurs de lésions chroniques non-manifestes de la morve, font une maladie aiguë à la suite des marches forcées, de misère physiologique et contaminent les autres animaux des effectifs.

\*  
\* \*

L'étude de sa pathologie en général, et les recherches sur l'immunité dans la morve ont été l'objet de travaux de nombreux expérimentateurs dont plusieurs sont morts contaminés au laboratoire de cette terrible infection. Leur exemple n'a pas découragé les autres qui ont continué et continuent toujours les recherches sur l'immunité de cette maladie. Si nous apportons aujourd'hui quelques faits nouveaux sur la prophylaxie et le traitement de la morve, nous les devons, en partie, à leurs recherches, à leurs travaux aussi précis que précieux. Avant de commencer l'exposé du travail demandé, par notre Maître M. LEGROUX, à Mme C. JÉRAMEC et à moi, je passerai brièvement en revue l'état de nos connaissances sur l'agent pathogène, la pathologie de la maladie spontanée et de l'infection expérimentale, puis les données de l'immunité dans la morve.

---



## PREMIÈRE PARTIE

---

### LE BACILLE

La nature virulente des produits morveux était démontrée définitivement par le vétérinaire français SAINT-CYR en 1863 ; le germe spécifique est découvert simultanément en France par BOUCHARD, CAPITAN et CHARRIN [2], en Allemagne par LÖFFLER et SCHUETZ [33] au mois de décembre 1882.

Dans les lésions ou les décharges purulentes des animaux malades le bacille de la morve a l'aspect d'un bâtonnet mince, droit ou légèrement incurvé, à extrémités arrondies, de 2 à 5  $\mu$  de longueur sur 0,5  $\mu$  de largeur. Au point de vue dimension il a été toujours comparé au bacille de la tuberculose, bien que celui-ci soit un peu plus mince.

Dans les produits pathologiques morveux le microbe est souvent granuleux ; c'est un bacille immobile n'ayant pas de capsule colorable et ne donnant pas de spores.

Sur les frottis de pus, la plupart des microbes sont extracellulaires. Très peu nombreux sont ceux qui se trouvent dans les cellules. Il est assez difficile de déceler les microbes par l'examen microscopique, après coloration des produits pathologiques, par le fait qu'ils sont faiblement colorés au milieu de débris de cellules nécrosées qui se colorent intensément ; de plus les bacilles de la morve ne sont pas très nombreux dans les lésions qu'ils provoquent ; dans les frottis de pus de farcin ainsi qu'au niveau des lésions pulmonaires, il faut souvent examiner plusieurs champs de microscopes avant d'en voir un. Les éléments des jeunes cultures sur milieu solide ont la particularité d'être assez courts et uniformes, tandis que dans les vieilles cultures on a toujours observé un grand polymorphisme. Quelquefois, en particulier dans les bouillons glycélinés et âgés de plusieurs

jours, les formes longues de 12  $\mu$  et même plus ne sont pas rares. Ce polymorphisme qui n'est pas propre aux cultures du bacille de la morve sur les milieux artificiels, peut aussi s'observer dans les produits pathologiques, mais dans le pus caséeux des abcès non ouverts.

**Coloration.** — Le microbe de la morve ne se colore pas intensément. Il ne reste pas coloré par la méthode de Gram. Dans les frottis des jeunes cultures il se colore uniformément, tandis que les granulations endoplasmiques sont bien visibles dans ceux des cultures âgées. La coloration originale de LÖEFFLER se faisait au moyen de la solution alcaline de bleu de méthylène, suivie d'une différenciation par la solution d'acide acétique à 1 p. 100.

Les colorants habituels tels que la fuchsine et le bleu de méthylène sont tout à fait suffisants pour mettre le microbe en évidence dans les frottis des pus et des cultures. Pour la coloration des coupes, MAC FADJEAN recommande la méthode suivante :

Fixer à l'alcool absolu.

Faire agir pendant 30 minutes le bleu de méthylène alcalin de LÖEFFLER.

Traiter pendant quelques secondes seulement à l'acide acétique à 4 p. 100.

Laver à l'eau, mordancer au tanin pendant 15 minutes.

Laver et contrecolorer à la fuchsine au 1/100.

Déshydrater à l'alcool aussi vite que possible, éclaircir au xylol.

Monter au baume. Les bacilles prennent le bleu, les tissus le rouge clair.

A l'Institut Pasteur la coloration de choix se fait au moyen de la thionine phéniquée ou du bleu de toluidine avec différenciation par l'alcool ou l'essence de girofle.

**Culture.** — Le développement du germe dans des conditions aérobiques contribue beaucoup à la facilité d'obtention des cultures sur les milieux ordinaires, à une température optima de 37°. Il s'arrête au-dessus de 42° et en dessous de 10°. Une petite variation en acide ou en alcali du milieu n'a pas d'influence sur l'abondance des cultures. Cependant une légère acidité ( $pH$  6,5) semble favorable à son développement.

Les deux points caractéristiques de ses cultures sont leur viscosité et leur tendance à une coloration brunâtre.

La culture en bouillon nutritif provoque un léger trouble pendant les deux ou trois premiers jours, il se forme ensuite des voiles successifs qui se déposent sous forme d'un amas glaireux que l'agitation circulaire du tube décolle difficilement sous la forme d'un tortis gommeux; le milieu prend une coloration jaune foncée. Les cultures dégagent une odeur faible et peu caractéristique.

Sur gélose nutritive ou sur gélose glycinée les cultures sont semblables au point de vue aspect, translucidité et viscosité, elles deviennent jaunâtre ou brunâtre dès la 48<sup>e</sup> heure; la culture sur la gélose glycinée à 3-4 p. 100 est plus abondante.

Le sérum coagulé se prête aussi aux cultures du bacille de la morve; en deux-trois jours on voit apparaître des colonies faiblement jaunes, transparentes, qui deviennent d'un blanc laiteux après une semaine de séjour à 37°.

On attache une grande importance aux cultures sur la pomme de terre: le revêtement microbien est d'abord jaunâtre, couleur chamois ou de couleur d'ambre; peu à peu les colonies se rassemblent et forment une couche d'aspect de miel clair, qui devient de plus en plus foncée en vieillissant, fauve et enfin couleur chocolat; la pomme de terre elle-même prend une couleur gris sale.

La gélatine n'est pas liquéfiée par la culture du bacille de la morve.

Pour l'isolement du germe en partant de l'organisme, il est préférable d'employer la pomme de terre, le sérum solidifié ou le milieu de Dorset-Lubenau sur lesquels on étale bien le produit pathologique sur plusieurs tubes successivement. Les colonies y font leur apparition vers la 48<sup>e</sup> heure, après le premier repiquage le développement se fait en 24 heures.

La conservation de ce microbe n'est pas très commode sur les milieux ordinaires où il ne peut pas vivre plus d'un ou deux mois à la température du Laboratoire. Les cultures laissées à 37° pendant un mois sont privées de vie. D'après ADIL-BEY la vitalité peut être conservée dans le sérum de cheval dilué avec 3 p. d'eau distillée, avant d'être passé à l'autoclave. On y ajoute les microbes cultivés sur la gélose. On scelle le tube pour le garde

- au frais et à l'obscurité ; une culture ainsi conservée peut être repiquable au bout d'un an. Une longue expérience de l'entretien des souches de la collection de l'I. P. a fait observer à M. R. LEGROUX que le milieu Dorset-Lubenau est un excellent conservateur de la vitalité.
-

## LA VIRULENCE

La virulence est la caractéristique de ce microbe. Ce facteur joue un grand rôle dans la pathogénie de la maladie et détermine la sévérité de l'infection. Elle est l'adaptation du microbe au terrain, et s'établit par les passages successifs sur l'organisme d'une même espèce animale.

La virulence initiale de chaque souche pour un animal donné, dépend de ces passages et de l'animal d'où provient la souche.

La provenance des lésions chroniques ou aiguës n'a pas d'importance. BULLOCH et TWORT [3], avec des souches isolées de l'homme, ont tué le cobaye par l'inoculation intrapéritonéale de 1 mgr. de corps microbiens en moins de 14 jours. L'entretien des cultures sur les milieux usuels diminue lentement la virulence en même temps que son abondance et augmente la fragilité. La diminution de la virulence sur différents milieux ne va pas parallèlement : elle est plus rapide sur gélose ordinaire ou glycinée que sur la pomme de terre. La virulence d'après Maurice NICOLLE ne peut pas avoir complètement disparu, même après plusieurs passages sur les milieux artificiels. Autrefois, pour augmenter cette virulence, on recourait au passage sur les chats ou sur les ânes, animaux très sensibles.

Maurice NICOLLE a observé que le passage sur les cobayes d'une souche virulente du microbe de la morve, de provenance équine, augmentait la virulence pour les cobayes, mais la diminuait pour le lapin et la souris blanche [41]. Afin d'avoir un microbe assez virulent pour la préparation de la malléine, on peut faire le passage sur les lapins, les cobayes, toujours par la voie péritonéale ; au cours de ces passages l'infection peut prendre une allure septicémique.

TURRO (1908), en inoculant les cultures jeunes des microbes de la morve en bouillon, mélangées aux produits toxiques obtenus de la culture sur gélose avec le traitement à la solution

d'hydrate de soude à 0,5 p. 100, est arrivé à tuer les cobayes en 16-20 heures.

M. LEGROUX a montré que si la virulence se perdait assez rapidement sur les milieux usuels, elle se conservait au contraire pendant longtemps sur le milieu de Dorset-Lubenau. Les souches de la morve ainsi conservées se sont toujours montrées virulentes pour le cobaye, après plusieurs années de conservation.

---

## PATHOLOGIE CHEZ LES ÉQUIDÉS

Les expériences de NOGARD [42], puis de SCHUETZ et MIESSNER [51], mettent en lumière le mode d'infection possible du cheval par les aliments.

Ces expériences avaient démontré que les lésions intestinales ne s'observent pas, sauf dans les cas où une grande quantité de matière infestante est administrée par la bouche. Dans la plupart des cas d'infection naturelle les lésions se trouvent dans la cavité thoracique ; il est bien probable que l'infection chez ces animaux est la suite d'ingestion d'aliments ou d'eau contaminés par des sécrétions virulentes. La contamination à travers la peau par l'intermédiaire des harnais est, aujourd'hui, assez rare. Chez les animaux domestiques comme le chat, le chien, les animaux sauvages en captivité comme le lion, le tigre, la morve a été maintes fois observée à la suite de l'ingestion de viandes crues provenant d'animaux morts de la morve.

Ceci est une preuve de plus de la facilité avec laquelle la maladie se propage par le tube digestif. Les bacilles ingérés en petite quantité, s'acheminent par les vaisseaux lymphatiques mésentériques, jusqu'aux ganglions thoraciques puis atteignent les poumons pour y produire des lésions caractéristiques.

Chez le cheval, ces lésions peuvent rester à l'état latent pendant des mois, même des années, sans la moindre manifestation de la maladie, et il est fréquent que les microbes soient localement arrêtés au niveau de lésions circonscrites comme on le voit dans l'infection par le bacille tuberculeux. Dans d'autres cas, les lésions externes font leur apparition avant que les microbes soient complètement détruits. Après ingestion en masse, une grande quantité de microbes est arrêtée par les ganglions mésentériques et par le foie qui présentent les lésions macroscopiques. Dans les cas les plus sévères de ce type d'infection les bacilles peuvent être trouvés dans le sang. Mais dans la majeure partie

des cas aigus et dans la presque totalité des cas chroniques, la mise en évidence dans le sang par culture est impossible. Les microbes véhiculés dans les vaisseaux arrêtés à certains points du système cutané et des muqueuses des voies respiratoires où ils produisent les chancres et les abcès farcineux. Les lésions cutanées se localisent, de préférence, dans les régions exposées au traumatisme, particulièrement aux jambes. Ces lésions une fois établies ne persistent pas longtemps, les unes se cicatrisent, alors que de nouvelles apparaissent. Celles des voies respiratoires également ont tendance à la guérison, les ulcères sont remplacés par du tissu cicatriciel. L'élimination des bacilles de l'organisme animal, ne se fait pas seulement par ces lésions, mais aussi par les reins, bien que les lésions de cet organe ne soient pas communes. Les microbes introduits dans l'organisme par le système cutané produisent d'abord une lésion locale ; après quelques jours un œdème léger apparaît, se développe, suivi par la formation d'abcès et d'ulcères. De là les microbes s'étendent par la voie lymphatique et les lésions ultimes des poumons sont formées par le développement des bacilles comme dans la maladie spontanée. L'inoculation en masse sous-cutanée du matériel virulent produit une infection fatale. Chez l'âne la maladie se présente presque invariablement sous la forme aiguë et les manifestations cliniques apparaissent rapidement en entraînant la mort en l'espace de 5 à 20 jours. Quant au mulet, l'évolution chez cet animal est beaucoup plus rapide que chez le cheval mais plus lente que chez l'âne.

---

## PATHOLOGIE CHEZ L'HOMME

La voie d'infection naturelle la plus fréquente est la peau, souvent aussi le dépôt sur les muqueuses ; bien que dans certains cas la maladie ait été observée à la suite de l'ingestion de viandes et d'organes provenant d'animaux morveux et accidentellement des cultures du bacille de la morve.

L'infection par ingestion est relativement rare, puisque d'après une statistique de ROBIN on note 15 cas seulement sur 156 cas de morve humaine. Lorsque l'origine de l'infection est la peau, un nodule gonflé apparaît à ce point et se développe en 2-6 jours avec infiltration des tissus environnants ; cette lésion primitive prend un caractère malin en se transformant en ulcère au bord taillé à pic avec au début un écoulement clair, aqueux, qui devient ensuite épais, gluant, et strié de sang. En général ces lésions résistent aux traitements ; quelquefois elles guérissent en laissant à leur place une partie cicatricielle avec perte et altération du tissu.

Les os des régions voisines sont souvent attaqués, ils se nécrosent et présentent des anfractuosités. L'infection ne reste pas, dans la plupart des cas, localisée, et l'aggravation de l'état général annonce son extension aux organes internes. Les lésions de la peau, des tissus sous-cutanés du corps ne tardent pas à s'établir ; les altérations suppuratives des cavités articulaires et des masses musculaires sont également observées, et le tableau clinique, dans ce cas, ressemble à celui d'une pyohémie maligne. La morve, chez l'homme, évolue comme celle du cheval au point de vue des lésions pulmonaires, que l'extension soit encore limitée ou généralisée. Les tubercules ne sont pas plus gros qu'un pois et dans les cas récents ils sont entourés d'une zone congestive ; ils peuvent s'amollir et fondre en formant une large surface de nécrose ou des abcès. La pleurésie de nature morveuse a été observée chez l'homme. L'écoulement nasal et les ulcérations de

la muqueuse nasale n'existent pas toujours, lorsqu'ils sont établis ils peuvent être suivis par la perforation de la cloison, ou la destruction partielle des fosses nasales ou du palais, avec extension du processus de l'infection aux os du crâne. Le cours de la maladie est très variable, aussi bien dans ses manifestations que dans la durée. Si l'invasion est rapide, la maladie se termine par la mort en 2 à 6 semaines. D'autre part, il y a des formes qui durent pendant des années avec des recrudescences périodiques (1-5 ans); plusieurs cas de durée de 4-6 ans et un cas de 11 ans ont été signalés. Dans quelque cas, la maladie se déclare sans aucune manifestation locale; ici l'infection est probablement d'origine digestive et dans un cas, elle avait commencé comme une pneumonie chronique dont la nature infectieuse n'a été connue que deux années plus tard après les manifestations cutanée et nasale. Ce cas s'est terminé par la mort la quatrième année. La mort est de règle pour la morve aiguë de l'homme. Il n'en est pas de même pour l'infection chronique que l'intervention chirurgicale immédiate peut quelquefois guérir. Souvent la morve cutanée, véritable farcin, se développe sur les parties découvertes de l'avant-bras elle guérit spontanément sans généralisations ultérieures.

Dans les formes chroniques de la morve, les lésions cutanées sont en prédominance et très nombreuses elles aboutissent à la mort avec amaigrissement progressif, lent, dans un temps variable (jusqu'à 3-4 ans). La guérison des abcès laisse une cicatrice permanente, le cas du vétérinaire anglais GAIGER (1) [13] prouve que la guérison complète est possible, si les localisations pulmonaires ne surviennent pas.

Les symptômes de la morve aiguë de l'homme évoluent très rapidement, la durée moyenne de la maladie est de 15 à 25 jours. Les premiers signes sont ceux de toute période d'incubation de maladie aiguë, courbatures, anorexie, température, souvent sensation de constriction thoracique, des sueurs abondantes surviennent, souvent la rate est perceptible. Vers le 8<sup>e</sup> jour à certains points du corps apparaissent des nodules rouges douloureux siégeant parfois au niveau des articulations. Dans la dernière

(1) Il contracta la morve aux Indes en 1912, fut opéré 82 fois et dut subir l'amputation d'un bras. Il guérit 5 ans plus tard.

semaine de la maladie apparaissent souvent sur le visage de petites vésicules à la racine du nez, à l'angle de l'œil, à ce niveau par ponction on retire une sérosité louche où le bacille de la morve se met facilement en évidence; des gonflements ganglionnaires apparaissent qui s'abcèdent; les symptômes pulmonaires se traduisent par une expectoration visqueuse puis purulo-sanglante. L'apparition d'ulcérations au niveau du larynx entraîne l'aphonie.

Voici une observation récente qui montre comment peut évoluer la maladie; observation de E. MONDOLFO et A. MORETTI [64].

Une femme âgée de 41 ans entre à l'hôpital le 11 mars 1932, 15 jours avant son entrée à l'hôpital elle avait commencé à ressentir des malaises. Le premier jour haute température 39°5, tuméfaction de la rate, céphalée aiguë puis délire. Les signes cliniques vont en s'aggravant, la température atteint 40°-40°3, pouls 130, puis apparaissent sur le dos au niveau des dernières côtes, de petits nodules de couleur lie de vin de 2 à 3 cm<sup>3</sup> de diamètre, douloureux à la palpation. Le lendemain toute la surface du corps est envahie par ces nodules dont quelques-uns s'abcèdent et laissent couler un jus jaunâtre. On note de l'œdème de la face. La narine gauche présente une grosse papule d'aspect érysipélateux. Le matin du 4<sup>e</sup> jour (19<sup>e</sup> jour de la maladie) la malade entre en agonie, le pouls est filiforme, fréquent, la respiration dyspnéique et bruyante, un jetage muqueux jaunâtre s'écoule des narines. Toute la surface du corps est pleine de pustules ulcérées dont la plupart présentent un fond jaunâtre lardacé. La mort survient 19 jours après le premier malaise.

Hémoculture négative, la culture du pus donne un microbe qui ne prend pas le Gram, à espace clair et dont l'inoculation intrapéritonéale au cobaye mâle produit une péritonite morveuse avec sarcocèle morveux.

Enquête : Cette femme était mariée à un palefrenier dont le cheval était atteint de morve chronique (reconnue plus tard). Elle était chargée de soigner le cheval et en même temps qu'elle lui distribuait sa ration elle avait l'habitude de manger à ses côtés. Il est donc possible que la contamination se soit faite par la voie digestive.

La morve prend un caractère de gravité extrême lorsqu'elle est contractée au cours de recherches de laboratoire. Elle donne le

pourcentage le plus élevé de décès parmi les contaminations de laboratoire, et cela malgré les précautions très sévères dont on s'entoure au cours des manipulations. C'est ainsi qu'il convient de citer les bactériologistes victimes de la morve contractée au cours de leurs travaux :

HOFMANN (1), KALNING (2), ULRECHT et DARNEK (3), ANGELO (4), MOMONT (5), BLANCHARD (6), PROTOPOFF (1895), FRANTZ LUSCH et ARNOSCHT (7), POMPEO GOTTI (8), FRANCESCO VELLUTI (1892), Prof. LUIGI SANI (9), Prof. AHMED BEY et HUDAI BEY (10).

(1) Assistant à l'Institut d'hygiène de Vian.

(2) qui a découvert la malléine.

(3) Tous deux assistants à Brno et ainsi qu'un de leurs collègues qui contracta la maladie en pratiquant l'autopsie de DARNEK.

(4) Mort à Monaco en 1900 il contracta la maladie en essayant d'atténuer la virulence du bacille morveux. Il était l'élève de KOCH et avait collaboré avec BEHRING, pour la préparation du sérum antidiphthérique, il était chargé des cultures pour préparer la malléine.

(5) Chargé de préparer la malléine, il était le neveu du Dr ROUX de l'Institut Pasteur.

(6) Vétérinaire sanitaire des services de la Ville de Paris.

(7) Cet accident tragique s'est passé à Prague en 1910 et a coûté la vie encore à deux assistants.

(8) Il était le Directeur de la clinique vétérinaire de Bologna.

(9) Il était le Directeur de la clinique vétérinaire de Bologna.

(10) Il était professeur à l'école d'application vétérinaire militaire de Istambul (1929).

---

## LA MALADIE EXPÉRIMENTALE

La morve peut être inoculée aux animaux d'espèce sensible, par toutes les voies, avec les cultures virulentes du bacille de la morve ou les matières infectantes. NOCARD, en 1894-1896, avait démontré que l'administration buccale d'une petite quantité de culture mélangée à l'eau ou incluse dans un morceau de carotte ou de pain engendrait la morve chez le cheval. Chez les uns, les lésions étaient thoraciques, chez d'autres, elles se développaient aux glandes sous-maxillaires et sur la muqueuse nasale. SCHUETZ (1898) faisant avaler au cheval une grande quantité de culture incluse dans de la gélatine, produisit non seulement des lésions au thorax, mais aussi au niveau du foie et des ganglions mésentériques. D'autres expériences faites *per os* chez le cheval démontrèrent que l'extension des lésions dépendait de la quantité du virus ingéré. Engendrer l'infection par la voie respiratoire est assez difficile, mais expérimentalement, l'inhalation du bacille de la morve produit des lésions des voies respiratoires, parfois absentes dans les cas normaux de la maladie expérimentale. L'inoculation sous-cutanée donne toujours la maladie, même à très petite dose. MARXER (1919) avait inoculé 1/250.000 d'une anse de culture sur gélose, qui produisit la morve fatale du cheval.

*Chez l'âne.* — L'infection peut être facilement produite à la suite d'inoculation de culture ou de produit pathologique par scarifications frontales. Cette méthode était d'ailleurs très couramment employée autrefois pour le diagnostic de la morve. Lorsque le matériel à inoculer est virulent, la mort survient 2 semaines après une maladie aiguë. Avec une souche bien virulente pour le cobaye, nous avons observé, chez l'âne, à la suite d'inoculation intracutanée une morve chronique du type farcin, ce qui démontre la possibilité de l'évolution chronique de la morve expérimentale chez l'âne.

L'inoculation intra cutanée était employée aussi chez le chat et le chien dans le but de diagnostic.

*Cobaye.* — L'importance du cobaye comme animal de diagnostic pour la morve, a été signalée par Lœffler (1886). Cet animal prend l'infection par toutes les voies, même à la suite de scarification de l'épiderme.

Lœffler avait remarqué la localisation du microbe au niveau de l'appareil génital mâle, lorsque le microbe est inoculé dans le péritoine ; la nature de cette réaction fut minutieusement étudiée par Straus en 1889. Mais l'étude complète de la morve expérimentale du cobaye est faite plus tard (1905-1907) par Maurice Nicolle.

A la suite de l'inoculation par la voie péritonéale, une réaction inflammatoire caractéristique se localise aux organes génitaux du cobaye mâle ; elle consiste en une tension large du sac scrotal due à la suppuration de la tunique vaginale.

Dans les cas typiques, cette tension devient apparente de 24 à 48 heures après l'introduction dans le péritoine des cultures du bacille de la morve ou des produits virulents ; le volume des bourses dépasse celui d'une noix au 13-15<sup>e</sup> jour.

Les glandes testiculaires sont soudées dans le scrotum, et ne peuvent plus rentrer dans l'abdomen. L'animal devient de plus en plus maigre et meurt en 2 semaines environ. La durée de l'évolution est très variable et dépend de la qualité virulente et de la quantité de la matière inoculée. Il n'est pas rare que la mort survienne entre le 4<sup>e</sup> et le 5<sup>e</sup> jour.

Cette réaction des bourses peut n'apparaître qu'en 12 jours si les microbes inoculés ne sont pas assez virulents, les lésions scrotales s'ouvrent au dehors, éliminent leur contenu, et le sujet peut exceptionnellement survivre.

L'infection peut être obtenue avec une très petite dose de microbes virulents, comme celle de 1 millionième de cm<sup>3</sup> de culture en bouillon (Maurice Nicolle, 1906).

Etant donné la localisation du microbe à la séreuse couvrant les testicules, il a été suggéré que le mode d'inoculation intrapéritonéale est un moyen excellent de diagnostic de la morve, bien entendu avec les produits non souillés. Maurice Nicolle a suivi de près l'évolution des microbes de la morve inoculés dans le péritoine, il a observé que ceux-ci se localisent d'abord à la

séreuse qui recouvre *musculus testis*, sous l'aspect d'un petit flocon purulent qui s'étale peu à peu et envahit les 2 feuillets vaginaux qui s'accolent et *musculus testis* adhère par sa face scrotale aux téguments du scrotum [41]. Dans les formes subaiguës, ces lésions une fois constituées, diminuent de sévérité et sont suivies par l'atrophie des glandes sous l'influence de la réaction inflammatoire de l'albuginée et de la réduction des testicules à une petite plaque fibreuse. L'autopsie des cobayes morts à la suite d'inoculation péritonéale de microbes de la morve ou de matières virulentes ne montre pas souvent les altérations visibles dans la cavité abdominale bien qu'une quantité plus ou moins abondante d'exsudat s'y trouve. Les lésions de la rate et des poumons sont moins constantes, dans les cas avancés de l'infection elles peuvent être localisées au foie et aux ganglions lymphatiques. Les ganglions lymphatiques inguinaux correspondant au côté de l'inoculation sont presque toujours augmentés de volume. Les lésions des organes internes prennent la forme de nodules gris, qui, dans leurs caractères généraux, macroscopiques et microscopiques, ressemblent à ceux décrits chez le cheval morveux. Les lésions sur la muqueuse nasale sont plus rarement observées.

Contrairement à ce qu'a cru STRAUS, non seulement les microbes de la morve, mais aussi d'autres bactéries provoquent des lésions similaires au niveau des organes génitaux du cobaye mâle, lorsqu'ils sont inoculés par la voie péritonéale (B. de PREIS-NOCARD, B. Pyocyannique, B. de Whitmore, *Sporotrichum*, etc.), PANISSET [43] (1910) a démontré que les bacilles de la tuberculose et de la diphtérie (PANISSET et LOISEAU) peuvent engendrer les mêmes lésions au niveau des organes génitaux des cobayes mâles. Au cours de nos recherches, nous avons observé un cas de vaginite chez le cobaye, produite par la culture d'un streptocoque isolé d'une lésion morveuse ouverte.

L'inoculation sous-cutanée produit un abcès local avec extension aux ganglions lymphatiques voisins. L'infection se généralise avec des lésions de la rate, et moins fréquemment, des poumons et du foie. L'évolution de la maladie dure de 4 à 6 semaines ou plus avec ou sans la réaction de STRAUS. Dans le cas où le matériel à inoculer est trop souillé il faut recourir à cette voie d'inoculation, quelques jours après on enlève un des gan-

glions tuméfiés des régions voisines du point d'inoculation et on peut en isoler le microbe à l'état pur, soit par la culture, soit par l'inoculation péritonéale à un autre cobaye.

*Lapin.* — Celui-ci, est d'une façon générale, peu sensible à la morve. L'inoculation sous-cutanée donne des résultats incertains, sauf en masse. Une grosse dose intraveineuse tue l'animal en peu de jours et le bacille peut s'adapter au lapin après quelques passages ainsi pratiqués (LÖEFFLER, 1886) [32].

*Souris.* — La souris des champs est assez sensible aux inoculations de virus morveux, mais la souris blanche est résistante. Il faut de grosses doses de culture pour lui donner l'infection qui se termine par la mort en 72 heures, sans formation de lésions caractéristiques. L'inoculation du pus morveux peut la tuer en 5-6 semaines, et les lésions deviennent, ici, macroscopiques au foie et à la rate; quand on l'utilise pour un diagnostic on doit tuer l'animal au 10-13<sup>e</sup> jour de l'inoculation, afin d'en observer les lésions et y rechercher le bacille.

*Mouton.* — Il est très résistant, mais il est infecté par l'inoculation de grosse dose (RENAULT et BOULEY, 1840) [46]. L'inoculation sous-cutanée en grande quantité de culture de morve au bétail ne peut engendrer qu'un abcès local.

---

## IMMUNITÉ DANS LA MORVE

Après la découverte du microbe les premiers essais de vaccination contre la maladie ont été faits au moyen de microbes vivants comme pour les virus-vaccins de Pasteur. Nous allons passer rapidement en revue les plus importants travaux concernant l'immunité morveuse.

### *Cultures vivantes.*

STRAUS, un des premiers qui se soit occupé de l'immunité, écrit dans sa note présentée à l'Académie des Sciences en 1889 : « La morve est considérée comme une des maladies pour lesquelles il n'existe pas d'immunité... » il dit que cette manière de voir n'est pas conforme à la réalité des faits en rappelant des expériences faites sur les chiens, animaux peu sensibles à l'infection.

D'après ses expériences une inoculation intraveineuse peu sévère des bacilles de la morve, mais capable d'engendrer une morve avec tous ses symptômes cliniques, met l'animal à l'abri de l'infection produite par l'inoculation également intraveineuse d'une forte dose de microbe qui tue les témoins à coup sûr. Les essais qu'il entreprend par d'autres voies d'inoculation sur le chien, par la voie veineuse et sous-cutanée chez d'autres animaux plus sensibles à la morve, tel que l'âne, ne donnent pas les mêmes résultats. En terminant sa communication il s'exprime ainsi : « La morve était considérée, jusqu'ici, comme une des maladies virulentes, ne donnant pas l'immunité. En choisissant un animal à faible réceptivité, comme le chien, nous avons démontré que la morve elle aussi entre dans le cadre des maladies pour lesquelles l'immunité peut être créée ».

Dans ces expériences STRAUS utilisa la voie veineuse, mais le chien immunisé restait sensible à l'inoculation cutanée.

La morve est, d'après plusieurs auteurs une maladie, curable et donnant l'immunité. Parmi les savants qui se sont occupé de conférer une immunité aux animaux de laboratoires on peut citer principalement : BONOME, GALTIER, Maurice NICOLLE, SCHUETZ, BABES, RIEGLER, SEMMER, SADOWSKY, VIVALDI, KLEINE, WALDMANN, MARXER, etc. ; les uns par les moyens chimiques ou physiques ont tué les microbes, les autres les ont traités par les sérums de cobayes, de chèvre, de bœuf, à l'extrait de testicule, de thymus et ont pu donner une immunité jusqu'à un certain point, mais comme le dit MARXER, personne n'a pu obtenir un résultat assez certain pour que la méthode soit entrée dans la pratique.

Maurice NICOLLE (1906) a démontré que les cobayes pouvaient être vaccinés par l'administration de microbes vivants en quantité justement suffisante pour une infection manifeste mais non mortelle, dose inframortelle qu'il est difficile de fixer puisqu'elle varie avec chaque animal.

GALTIER avait pensé (1881) que le bacille de la morve atténué de virulence par passages successifs sur le chien pourrait se modifier dans son adaptation à l'organisme des animaux sensibles à la morve ; et il a inoculé une telle souche aux chevaux et a constaté que celle-ci leur donnait une morve bénigne qui guérissait spontanément.

SACHAROFF (1893) en faisant passer le microbe de la morve sur le chat, avait remarqué que la virulence avait augmenté pour cette espèce animale mais diminué pour le cheval.

D'après KLEINE [19] les souches avirulentes de la morve, pouvant servir telles qu'elles pour l'immunité, n'existent pas dans la nature, et il est impossible d'atténuer, sans la détruire, la virulence des cultures de la morve par la chaleur ou par le vieillissement.

### *Les cultures mortes.*

Nombreuses sont les expériences faites avec les microbes tués par la chaleur ; elles donnèrent quelque résistance chez les vaccinés, mais d'une façon générale cette méthode n'a pas donné satisfaction : K. KLEINE (1903) n'avait pas réussi à vacciner les cobayes

au moyen de microbes tués à 60° et au moyen de cultures traitées à la bile.

Maurice NICOLLE a difficilement réussi à conférer une immunité relative au cobaye avec les microbes tués.

D'autre part, chez les animaux d'expérience après de nombreuses infections et guérisons, aucune immunité n'a été observée. Ainsi NOCARD a pu infecter *per os*, trois chevaux guéris de la morve, sans qu'il ait pu démontrer une résistance ce qui confirme les expériences de même genre de BOULEY. Pourtant, d'après CADÉAC et MALET, la seconde infection est moins sévère que la première.

MOHLER et EICHKRON (1913) avaient traité 20 cobayes et 17 chevaux par inoculation de microbes desséchés : dans le sérum de ces animaux les agglutinines s'élèvent rapidement, cependant ils n'avaient aucune résistance à l'inoculation d'épreuve.

LÉVY, BLUMENTHAL et MARXER [31] avaient traité les microbes dans une solution de glycérine à 80 p. 100 ou par une solution d'urée de 10 p. 100 et à température variable. Après la mort des bacilles, ils les centrifugèrent, reprirent le culot et le desséchèrent dans le vide à 37°. Ce produit, appelé *Farase*, inoculé aux cobayes et aux lapins, en petite dose, créait une immunité contre la morve. Les grosses doses étaient fatales, surtout par la voie péritonéale. Chez le cheval, deux inoculations sous-cutanées de *Farase* à 3 semaines d'intervalle (300 mgr. première, 300 mgr. seconde) suffirent à créer une immunité pour une durée d'un an. Les inoculations de *Farase* engendrent des réactions locales et générales en même temps que les propriétés immunisantes dans le sang. Les différents auteurs qui l'ont essayé, par la suite, confirmèrent ces résultats.

FISCHER (1920) [10] en avait eu de bons résultats chez un homme atteint de la morve ; il s'était également aperçu que les petites doses étaient très favorables et que les grosses provoquaient des troubles graves.

La malléine aussi a été employée sous-cutanée chez l'homme et chez les chevaux pour guérir ou immuniser et cela n'a donné aucun résultat positif.

FINGER étudiant le mécanisme de l'immunité dans la morve inoculée aux lapins avec une souche de SACHAROFF, fait des prélèvements à plusieurs intervalles, et constate que les microbes ne

sont pas morts dans l'organisme mais simplement atténués. L'inoculation de microbes sous la peau de ces lapins produisait des œdèmes qui s'infiltraient ensuite par des foyers de pus caséeux. Les microbes dans ces exsudats présentaient des signes de dégénérescence. Cet auteur ne constate jamais de phagocytose. LÆFFLER avait pourtant constaté, sur des coupes de nodosité des cobayes morveux, un nombre considérable de leucocytes contenant des amas microbiens.

METCHNIKOFF dans un article publié aux *Annales de l'I. P.* écrit ces lignes : « Bien que dans l'étude de la morve on ait accompli des progrès très marqués dans ces dernières années, il reste beaucoup à faire pour établir une théorie rationnelle de l'immunité dans cette maladie » [36].

---

## DEUXIÈME PARTIE

---

### ESSAIS DE VACCINATION CONTRE LA MORVE AU MOYEN D'EXTRAITS MICROBIENS

La production des substances toxiques dans les milieux de culture du microbe de la morve a été mise en évidence par A. BABES (1890). L'existence de telle substance dans les corps microbiens expliquait la fièvre et l'émaciation dans les cas naturels de la maladie chez les animaux. Ces substances introduites dans l'organisme des animaux sensibles et en parfait état de santé, sont capables dans certaines circonstances, de produire des troubles constitutionnels, les bacilles morts seuls peuvent encore engendrer les altérations morbides. L'infection fatale chez les animaux sensibles est produite par l'administration des corps microbiens tués à une température de 60° ou par l'alcool. Ainsi CANTACUZÈNE et RIEGLER (1907) [7] ont traité le microbe de la morve cultivé sur gélose, par l'alcool, et après avoir centrifugé et desséché le culot, ont obtenu une poudre sèche dont 100-150 mgr. administrés par la bouche aux cobayes jeunes ou adultes, les tuait en produisant des lésions caractéristiques au niveau des ganglions mésentériques, de la rate et des poumons. Une petite dose, comme 25-50 mgr. causait l'émaciation et entraînait la mort en 2-4 semaines. De plus petites doses encore étaient tolérées pour la première fois, mais répétées elles étaient la cause des troubles graves.

M. NICOLLE (1906) [41] avait déjà obtenu ces actions toxiques avec les microbes traités moitié alcool moitié éther ou chloroforme. TURRO (1908) [60] en traitant les microbes dans la solution d'hydrate de soude à 0,5 p. 100, précipitant l'extrait alcalin

par l'alcool et desséchant celui-ci a obtenu une poudre qui, injectée sous-cutanée aux cobayes, à la dose de 1 mgr. produisait un œdème local et même la mort.

Nous avons voulu nous rendre compte de la valeur antigénique en même temps que toxique des extraits aqueux du microbe de la morve, d'après la méthode d'extraction de R. LEGROUX : la culture sur la gélose ordinaire dans les boîtes de Roux est émulsionnée dans 10 cm<sup>3</sup> d'eau physiologique par boîte [30].

Cette émulsion épaisse est chauffée au bain-marie à 75°-80° pendant une heure, température à laquelle les bacilles de la morve ainsi que les toxines solubles dont le type est la toxine tétanique ou diphtérique ne peuvent résister. Après avoir centrifugé le liquide et passé la partie surnageante sur bougie Chamberland L<sup>3</sup> le filtrat a été inoculé dans le péritoine de cobayes mâles, la première fois 1 cm<sup>3</sup> et 6 jours après 2 cm<sup>3</sup>.

La voie péritonéale était préférée dans la plupart de nos expériences parce que c'est cette voie d'inoculation qui engendre classiquement une péritonite morveuse, accompagnée de sarcocèle morveux chez le cobaye mâle, dans un temps relativement fixe avec une souche donnée.

| (13-XI-1931)                                                      |      |                        |     |                            |               |                                |  |
|-------------------------------------------------------------------|------|------------------------|-----|----------------------------|---------------|--------------------------------|--|
| Reçoit 1 cm <sup>3</sup> de l'ext. aqueux<br>de morve (péritoine) |      |                        |     | Poids 1 <sup>er</sup> jour |               |                                |  |
| Cobaye                                                            | C 31 | 380                    | 385 | 370                        | 350           | 350                            |  |
| —                                                                 | C 32 | 360                    | 360 | 340                        | 330           | 335                            |  |
| —                                                                 | C 33 | 390                    | 385 | 390                        | 340           | 310                            |  |
| —                                                                 | C 40 | 405                    | 400 | 410                        | 405           | 405                            |  |
| —                                                                 | C 41 | 395                    | 380 | 385                        | 380           | 370                            |  |
| 19-XI                                                             |      |                        |     |                            |               |                                |  |
| 2 cm <sup>3</sup> encore                                          |      |                        |     |                            |               |                                |  |
| Cobaye                                                            | C 31 | 345                    | 335 | 325                        | 320           | mort diarrhétique le 21-XI     |  |
| —                                                                 | C 32 | 325                    | 320 | 300                        | 275           | 200 mort diarrhétique le 22-XI |  |
| —                                                                 | C 33 | est mort 17-XI au soir |     |                            |               |                                |  |
| —                                                                 | C 40 | 390                    | 390 | 380                        | mort le 21-XI |                                |  |
| —                                                                 | C 41 | 375                    | 375 | est mort le 19-XI          |               |                                |  |

L'existence de la diarrhée et l'amaigrissement très avancé des cobayes, qui précèdent la mort, prouvaient qu'il s'agit d'une intoxication. A l'autopsie : congestion des organes abdominaux, des poumons et du musculus testis, foie friable dégénéré. L'exa-

men microscopique des frottis du sang, du cœur, de la rate, du foie, les essais de cultures faits en partant de ces organes démontraient, dans tous les cas, qu'il ne s'agissait pas d'une infection microbienne déclanchée par l'inoculation parentérale d'un liquide étranger.

Ces expériences sont reprises avec les extraits aqueux de bacilles de WHITMORE, préparés de façon exactement identique; seulement, étant donné la viscosité des cultures de cette bactérie, il est difficile, même après centrifugation, d'obtenir un liquide qui passe facilement au travers des parois des bougies L<sup>3</sup>. Chamberland, il est donc nécessaire de filtrer à travers bougie L<sup>2</sup>. Or le chauffage d'une heure à 75°-80° ne peut pas uniformément pénétrer dans toutes les parties d'une émulsion épaisse comme celle que nous préparons et les rares microbes échappés ainsi à l'action de la chaleur, transversant les bougies L<sup>2</sup>, sont capables d'engendrer l'infection bacillaire qui est d'ailleurs favorisée par l'action toxique associée du filtrat. Chez les cobayes morts à la suite d'une erreur pareille l'évolution de la maladie est très rapide, sans altération avancée des organes. Pour écarter cette cause d'erreur, nous avons fait passer ce liquide d'abord sur L<sup>2</sup> comme bougie « dégrossisseuse », puis sur bougie L<sup>3</sup>.

L'inoculation intrapéritonéale de ce dernier filtrat dans les conditions de l'expérience précédente, nous a donné des résultats tout à fait superposables à ceux des extraits bactériens morveux; nous avons alors continué nos expériences indifféremment tantôt avec l'extrait microbien de bacilles de la morve, tantôt avec l'extrait de b. de WHITMORE.

Les cobayes morts après une ou deux inoculations de ces filtrats, présentaient à l'autopsie les lésions anatomo-pathologiques des cobayes morts de la morve [28].

Ceci prouve encore une fois que les substances toxiques des microbes de la morve et de WHITMORE sont susceptibles d'engendrer un état de sensibilité chez les cobayes auxquels elles ont été inoculées et ces éléments toxiques résistent à une température variant de 75°-80°.

### LES ESSAIS DE VACCINATION AU MOYEN D'EXTRAIT MICROBIEN TRAITÉ AU FORMOL

Suivant les principes de vaccination avec les anatoxines et nous basant sur la possibilité de réduire au minimum la toxicité des éléments qui proviennent de désagrégation et des sécrétions des microbes ou de la transformation du milieu par leur sécrétion nous avons formolé les extraits concentrés du bacille de la morve et de celui de WHITMORE, obtenus par la méthode de R. LEGROUX.

La quantité de formol ainsi ajoutée varie de 1 à 5 p. 1.000 et la durée du séjour à 37° de 7 à 15 jours. Ces extraits formolés et gardés pendant plusieurs jours à 37° se sont toujours comportés comme nuisibles à la santé des cobayes en bonne santé, soit par la voie péritonéale, soit par celle sous-cutanée. D'ailleurs la malléine que nous avons formolée et portée à 37° pendant 15 jours, ne perdait pas de sa toxicité pour les cobayes expérimentalement morveux.

On peut donc conclure que les substances toxiques dans les extraits aqueux des microbes de la morve sont de type de celles qui constituent la malléine, produit des microbes de la morve dans les milieux de culture restés à 37° un mois et exposés à la température au bain-marie pour être réduits au dixième de leur volume primitif.

Nous avons vu dans l'histoire de l'immunité de la morve que les essais de vaccination et de traitement au moyen de la malléine telle quelle, diluée ou modifiée ne sont pas couronnés de succès, ce résultat ne peut pas être surprenant.

Les substances obtenues des microbes de la morve par différents moyens chimiques, physiques et qui causent des altérations morbides chez les animaux sont sécrétées ou libérées dans le milieu de cultures par eux-mêmes. Les poisons inclus dans les corps microbiens sont définis, par opposition aux toxines solubles, comme des endotoxines qui ne peuvent être mises en liberté que par la destruction des microbes ; c'est le contenu des microbes qui agit comme poison lorsqu'il est résorbé par l'organisme sensible.

D'après BURNET, on peut les comparer avec la zymase de BUCHNER, le ferment que la levure ne sécrète pas ou presque pas et que l'on obtient par broyage du corps du microbe.

Cette comparaison ne signifie pas bien entendu que les endotoxines soient des diastases. Pour mériter leur nom, les endotoxines doivent être spécifiques et donner des anticorps antitoxiques.

L'existence des endotoxines spécifiques est démontrée par la toxicité des corps microbiens mêmes, et en principe des corps microbiens jeunes, autant que possible non altérés par des manipulations plus ou moins prudentes.

Il faut se méfier des endotoxines qui s'amassent dans des vieilles cultures (PFEIFFER) qui sont produites par la destruction des microbes par le temps ou l'insuffisance alimentaire, ce qui n'est pas sans produire des altérations profondes. Dans bien des cas (PFEIFFER) les microbes à l'endotoxine peuvent sécréter aussi d'autres poisons, solubles, tout différents des endotoxines.

METCHNIKOFF, ROUX, SALIMBENI avaient montré que le vibron cholérique sécrète une toxine qui se trouve dans les milieux de culture surtout pendant les premiers jours. Ce poison n'existe pas si les cultures sont vieilles et si beaucoup de corps microbiens sont déjà détruits et ont laissé leurs débris dans les milieux. Par inoculation des endotoxines dysentériques, pesteuse, typhique, sous forme de corps microbiens, ou sous forme d'extrait par des manipulations plus ou moins ménagées, on obtient des sérums anti-endotoxiques correspondants, quoique de très faible valeur.

Comme un des caractères essentiels des toxines est d'engendrer des antitoxines, ceci prouve que les endotoxines sont des poisons spécifiques. Il faut donc chercher à perfectionner les endotoxines et les anti-endotoxines.

M. LEGROUX s'était mis à la recherche de telles substances par des procédés biologiques, seul moyen de ne pas les altérer ou dénaturer [29].

---

## PRINCIPES LYTQUES DES BACILLES DE LA MORVE, DE WHITMORE ET PYOCYANIQUE

En 1927 M. LEGROUX [22] a montré les affinités de culture entre le bac. pyocyannique et le bac. de WHITMORE que les bactériologistes anglais qualifiaient de bac. pseudo-morveux; plus tard avec J. GENEVRAY il a montré l'identité de caractères cultureux des deux germes et la superposition de leurs actions pathogènes.

M. LEGROUX avait émis l'hypothèse que le bac. de la morve, qui ne se rencontre que dans les lésions des malades et jamais dans la nature, pouvait être l'adaptation *in vivo* d'un bacille fréquent dans le milieu extérieur, le bac. pyocyannique var. achromogène.

Les expériences que nous avons réalisées avec M. LEGROUX [23] en 1931 ont apporté des éléments de grande vraisemblance à cette hypothèse. Nous avons cherché à mettre en évidence les principes autolytiques, qui existent normalement dans toute culture bactérienne, des bacilles de la morve, de WHITMORE et pyocyannique; en possession des filtrats de ces cultures nous avons examiné les interactions de chacun sur les trois bactéries à l'étude.

Les bacilles sont ensemencés dans les bouillons glycélinés à 5 p. 100, puis capuchonnés et portés à 37°, prenant le soin de les agiter de temps en temps pour faire tomber les voiles dans le fond du tube. Un tube de chaque espèce de culture est filtré tous les deux jours afin de voir s'il contient un facteur lysant le germe respectif ou les deux autres. Les cultures en bouillon glycéliné de WHITMORE, filtrées après douze jours d'incubation à l'étuve à 37°, contenaient un principe lytique, à très faible activité d'abord pour le bacille de la morve, mais n'exerçant pas d'action sur le bacille de WHITMORE et le b. pyocyannique. Les cultures

de b. de la morve lysées par le filtrat précédent des cultures âgées de b. de WHITMORE, laissées 24 heures à 37°, puis filtrées sur bougie Chamberland L<sup>3</sup>, donnent naissance à un principe lytique pour le bacille de WHITMORE et à une exaltation de force lytique pour le bacille de la morve.

Quelques passages ainsi faits soit sur le bacille de la morve soit sur celui de WHITMORE permettent d'obtenir un principe lytique dont 1 millionième de cm<sup>3</sup> déclanche la lyse complète des cultures du b. de la morve et du bacille de WHITMORE indifféremment. Il est impossible par le passage successif sur l'un ou l'autre de ces microbes d'enlever aux filtrats la propriété de lyser l'autre.

Ces filtrats n'ont aucune action sur le développement d'autres bactéries comme les bacilles du côlon, dysentérique, le staphylocoque doré, etc... dont les principes lytiques sont régulièrement entretenus à l'Institut Pasteur; ces principes de leur côté n'ont pas d'action sur les cultures du bacille de la morve et de WHITMORE. Quant au filtrat des cultures du bacille de la morve, âgée de 12 jours ou de plus, il n'agit ni sur le bacille de la morve, ni sur celui de WHITMORE.

Une autre série d'expériences a été pratiquée avec le bacille pyocyanique (Races, PeA et MS de GESSARD); les cultures en milieu liquide et glyciné, filtrées sur bougie L<sup>3</sup> après 15 jours d'incubation à 37° provoquent la lyse transmissible du bacille de la morve, mais n'agissent pas sur le bacille de WHITMORE et le pyocyanique. C'est après plusieurs passages du principe lytique de WHITMORE sur le bacille pyocyanique que l'on a obtenu une adaptation sur ce dernier microbe.

Pour s'assurer de la spécificité de groupe de cette réaction de bactériolyse, l'action du filtrat de cultures âgées de bactéries protéolytiques comme les bacilles anthracoides et le b. protéé, a été recherchée. Les cultures du bacille de la morve se sont régulièrement développées en présence de ces filtrats.

En résumé, les filtrats de culture de 12-15 jours à 37° de bacille de WHITMORE et de bacille pyocyaniques, en bouillon glyciné, ajoutés aux cultures jeunes du bacille de la morve provoquent la lyse transmissible de ce microbe et la lyse exaltée de celui-ci donne un principe lytique pour le bacille de WHITMORE [23].

Au bout de nombreux passages de bacilles de WHITMORE et de pyocyanique en présence de ce principe l'augmentation de son pouvoir lysant pour les deux espèces microbiennes est réalisée jusqu'à ce que un dix millionième de cm<sup>3</sup> soit suffisant pour lyser une culture de l'un ou de l'autre. La lyse du bacille morveux est complète sur la gélose et dans le bouillon jusqu'au 2<sup>e</sup> jour à 37°, puis une culture secondaire fait son apparition dont les colonies sur la gélose sont opaques, grosses et grasses. Le phénomène de lyse et l'apparition des cultures secondaires des bacilles de WHITMORE et pyocyanique se produisent dans un temps relativement court à cause de l'abondance et la rapidité de leur développement. Sur la gélose inclinée, les colonies secondaires du bacille de WHITMORE au bout de 8 heures sont tellement nombreuses qu'elles forment une couche épaisse, grasse et coulante sur toute la surface du milieu dont le repiquage sur les milieux neufs donne naissance aux colonies bleuâtres, transparentes de l'origine ; en même temps un certain nombre de colonies opaques, grasses, portées sur d'autres milieux, donnent des colonies du type normal de plus en plus nombreuses pour disparaître complètement au bout d'une dizaine de passages. Donc il y a un retour à son point de départ, aux colonies bleuâtres, transparentes et plissées quelquefois. Les propriétés biochimiques de ces différents types de colonies ont été étudiées par M. LEGROUX avec la collaboration de J. GENEVRAY.

---

## ESSAIS DE TRAITEMENT AU MOYEN DE PRINCIPE LYTIQUE

### LES DIFFICULTÉS, LA TOXICITÉ

Après l'obtention d'un principe lytique transmissible du bacille de la morve, nous avons cherché, parmi d'autres questions à étudier, à savoir si cette lyse microbienne ne pourrait pas se faire *in vivo* et si la guérison ne peut pas être réalisée à la suite de la dissolution des microbes de la morve, peu nombreux au début de l'infection. Une série de cobayes mâles, jeunes et pesant 450 à 550 gr. sont inoculés, par la voie péritonéale, d'un demi cm<sup>3</sup> d'une émulsion microbienne en bouillon (une anse bien chargée de la culture de morve de 24 heures poussée sur gélose glycinée, émulsionnée dans 8 cm<sup>3</sup> de bouillon), quantité qui tue les cobayes en 12-15 jours avec toutes les manifestations de maladie expérimentale de cet animal, où le sarcocèle morveux débute au 3<sup>e</sup>-4<sup>e</sup> jour.

A partir de la 24<sup>e</sup> heure après l'inoculation de culture, 1 cm<sup>3</sup> de principe lytique est injecté par la même voie et la même dose est répétée les deux jours suivants (3 inoculations de 1 cm<sup>3</sup> à 24 h. d'intervalle). A la suite de celles-ci la marche de l'infection est accélérée pour aboutir à un état de cachexie accompagné de diarrhée.

|                                                                         | Le cobaye | Poids au<br>1 <sup>er</sup> jour avant<br>l'inoculation | Poids<br>3 jours après | Poids<br>10 jours<br>après |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------|
| Ils ont reçu, par la<br>voie périt. 0 cm <sup>3</sup> 5<br>de la morve. | A 31      | 445 gr.                                                 | 385 gr.                | 305 gr.                    |
|                                                                         | A 32      | 555                                                     | 465                    | 325                        |
|                                                                         | A 33      | 500                                                     | 420                    | mort                       |
|                                                                         | A 34      | 510                                                     | 470                    | mort                       |
|                                                                         | A 35      | 510                                                     | 460                    | mort                       |
|                                                                         | A 36      | 475                                                     | 440                    | mort                       |
|                                                                         | A 37      | 525                                                     | 500                    | 380                        |
|                                                                         | A 38      | 495                                                     | 460                    | 395                        |

A 31, A 32, après 24 heures, reçoivent 1 cm<sup>3</sup> de principe lytique et les deux jours suivants le premier meurt le 11<sup>e</sup> jour, le second le 12<sup>e</sup>.

A 33, A 34, après 48 heures, reçoivent 1 cm<sup>3</sup> de principe lytique et les deux jours suivants le premier meurt le 8<sup>e</sup> jour, le second le 9<sup>e</sup>.

A 35, A 36, après 4 jours, reçoivent 1 cm<sup>3</sup> de principe lytique et les deux jours suivants le premier meurt le 7<sup>e</sup> jour, le second le 8<sup>e</sup>.

Les deux témoins sont morts respectivement le 13<sup>e</sup> et le 14<sup>e</sup> jour.

En partant des organes des cobayes morts après injection du pr. lytique, des ensemencements sur la gélose inclinée donnaient des colonies du bacille de la morve rongées, et le broyage de la rate des ganglions lymphatiques donnait le principe lytique actif. Les lésions au niveau des organes génitaux étaient d'autant moins développées que la mort était plus précoce.

Quelques animaux présentaient une énorme infiltration gélatineuse du corps adipeux qui coiffe le pôle abdominal du testicule, comme s'il y avait drainage toxique de l'inflammation des bourses vers l'abdomen. Le broyage des corps adipeux ainsi transformés dans l'eau physiologique et l'inoculation dans le péritoine de cobayes neufs ne produit pas d'effet toxique appréciable, mais la filtration sur bougie L<sup>3</sup> de ce broyage donne un principe lytique morveux très actif.

On peut attribuer cet insuccès du traitement par le principe lytique, à la lyse brutale des microbes de la morve, d'où mise en liberté d'une certaine quantité d'endotoxine. Une action superposable du principe lytique de la peste sur les hommes atteints de peste a été observée par PONS au Sénégal [45].

Pour établir une idée ne fut-ce qu'approximative de la toxicité des principes lytiques des bacilles de la morve et de WHITMORE, deux séries de cobayes jeunes et neufs sont inoculés par la voie péritonéale de quantité variable de ces principes lytiques, en voici les tableaux :

| Poids                                                                            | reçoit par la voie périt. | 1 <sup>er</sup> jour | 2 <sup>e</sup> | 3 <sup>e</sup> | 4 <sup>a</sup> | 5 <sup>e</sup> | 6 <sup>e</sup> | 7 <sup>e</sup> | 8 <sup>e</sup> | 9 <sup>e</sup> | 10 <sup>e</sup> | 11 <sup>e</sup> | 12 <sup>e</sup> | 13 <sup>e</sup> | 14 <sup>e</sup> | 15 <sup>e</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| A 90                                                                             | 470                       | —                    | 460            | 465            | —              | —              | —              | —              | —              | —              | —               | —               | —               | —               | —               | —               |
| A 91                                                                             | 390                       | —                    | 390            | 390            | 375            | 385            | 380            | 350            | 340            | 335            | 320             | 325             | 320             | est mort        | —               | —               |
| A 92                                                                             | 425                       | —                    | 415            | 420            | 410            | 400            | 400            | 380            | 370            | 330            | est mort        | —               | —               | —               | —               | —               |
| A 93                                                                             | 460                       | —                    | 450            | 450            | 440            | 445            | 440            | 450            | 425            | 405            | 380             | —               | —               | —               | —               | —               |
| le 6 <sup>e</sup> jour A 92 et A 93 : 5 cm <sup>3</sup> de p. l. de Whit. encore |                           |                      |                |                |                |                |                |                |                |                |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| le 6 <sup>e</sup> jour A 90 et A 91 : 2 cm <sup>3</sup> de p. l. de Whit. encore |                           |                      |                |                |                |                |                |                |                |                |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| A 94                                                                             | 500                       | —                    | 430            | 485            | 495            | 470            | 460            | 455            | 430            | 410            | 390             | 375             | 380             | 385             | 365             | 400 vit (1)     |
| A 95                                                                             | 499                       | —                    | 480            | 480            | 460            | 465            | 455            | 451            | 430            | 420            | 400             | 410             | 415             | 405             | 420             | 475 (2)         |
| A 96                                                                             | 520                       | —                    | 520            | 500            | 505            | 500            | 480            | 480            | 440            | 470            | est mort        | —               | —               | —               | —               | —               |
| A 97                                                                             | 480                       | —                    | 450            | 420            | 405            | 400            | 400            | 405            | 380            | 320            | —               | —               | —               | —               | —               | —               |
| le 6 <sup>e</sup> jour A 94 et A 95 : 5 cm <sup>3</sup> encore                   |                           |                      |                |                |                |                |                |                |                |                |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| le 6 <sup>e</sup> jour A 96 et A 97 : 10 cm <sup>3</sup> encore                  |                           |                      |                |                |                |                |                |                |                |                |                 |                 |                 |                 |                 |                 |

Les cobayes après la première injection maigrissent un peu, mais commencent à reprendre leurs poids normaux, une deuxième inoculation au lieu d'être inoffensive rompt l'équilibre et entraîne la mort avec une cachexie avancée accompagnée de diarrhée.

(1) Ce cobaye avait tellement maigri que malgré tous les soins il n'a pu se rétablir et est mort après 1 mois.

(2) Est éprouvé plus tard par l'inoculation du bacille de morve et il est mort à la suite d'une péritonite morveuse.

## CONCLUSION

L'introduction du principe lytique du bacille de la morve ou de WHITMORE à l'état pur, n'est pas toléré par les cobayes en bonne santé. Ces principes lytiques rompent l'équilibre de la santé plus ou moins rapidement suivant leur quantité et leur nature, celui de WHITMORE étant plus toxique que l'autre.

Une première inoculation, au lieu de créer un état de tolérance, prépare le terrain et favorise l'action toxique de la seconde.

Le cobaye ayant résisté à l'injection des petites doses du principe lytique de la morve n'a aucune résistance à l'inoculation d'épreuve du bacille de la morve. Plus la quantité du principe lytique inoculé est grande plus l'action nocive des bacilles injectés est considérable.

Nous avons alors employé de plus petites doses du principe lytique pour le traitement de la morve expérimentale du cobaye.

Une série de cobayes mâles inoculés du bacille de la morve par la voie péritonéale est traité, par la même voie, par injection de  $1 \text{ cm}^3$  de la dilution au  $1/20$  du principe lytique de la morve :

- Cobaye B 11,  $0 \text{ cm}^3$  5 de l'émulsion de la morve, et 24 heures après  $1 \text{ cm}^3$  du p. l. dilué au  $1/20$ , suivi de 2 injections les 2 jours suivants après avoir formé une petite nodule dans la bourse, au 4<sup>e</sup>, 5<sup>e</sup> jour, guéris complètement.
- B 12,  $0 \text{ cm}^3$  5 de l'émulsion de la morve, et 24 heures après  $1 \text{ cm}^3$  du p. l. dilué au  $1/20$ , encore 2 injections (comme le précédent).
- B 13,  $0 \text{ cm}^3$  5 de l'émulsion de la morve et 2 jours après  $1 \text{ cm}^3$  du p. l. dilué au  $1/20$ , encore 2 injections pendant 2 jours (la vaginale a continué son inflammation, quelques chancres sont formés sur la bourse qui est ouverte et élimine son contenu, guéri).
- B 14,  $0 \text{ cm}^3$  5 de l'émulsion de la morve et 3 jours après  $1 \text{ cm}^3$  du p. l. dilué au  $1/20$ , encore 2 injections (mort le 10<sup>e</sup> jour d'une pneumonie (pneumocoque)).
- B 15,  $0 \text{ cm}^3$  5 de l'émulsion de la morve et 4 jours après  $1 \text{ cm}^3$  du p. l. dilué au  $1/20$ , encore 2 injections (comme le n<sup>o</sup> 13, guéris).

- B 16, 0 cm<sup>3</sup> 5 de l'émulsion de la morve et 5 jours après 1 cm<sup>3</sup> du p. l. dilué au 1/20, encore 2 injections (comme les n<sup>os</sup> 13-15, guéris).
- B 17, 0 cm<sup>3</sup> 5 de l'émulsion de la morve et 6 jours après 1 cm<sup>3</sup> du p. l. dilué au 1/20, encore 2 injections (orchite qui a débuté le 3<sup>e</sup> jour présente des chancres et reste grosse comme des noix, meurt de la morve le 14<sup>e</sup> jour).
- B 18, 0 cm<sup>3</sup> 5 de l'émulsion de la morve et 7 jours après 1 cm<sup>3</sup> du p. l. dilué au 1/20, encore 2 injections (comme le précédent, il meurt le 11<sup>e</sup> jour).
- B 19, 0 cm<sup>3</sup> 5 de l'émulsion de la morve et 8 jours après 1 cm<sup>3</sup> du p. l. dilué au 1/20, encore 2 injections (les bourses ne sont pas ouvertes, il est mort le 10<sup>e</sup> jour c'est-à-dire après 3<sup>e</sup> injection de p. l.).
- B 20, 0 cm<sup>3</sup> 5 de l'émulsion de la morve, sert de témoin (mort le 15<sup>e</sup> jour).
- B 21, 0 cm<sup>3</sup> 5 de l'émulsion de la morve, sert de témoin (mort le 17<sup>e</sup> jour).

Cob. B 11, B 12 qui avaient montré un début de vaginalité s'en tirèrent sans abcédation et sans l'atrophie des glandes testiculaires.

Cob. B 13, B 15, B 16, après l'ouverture des bourses à l'extérieur et l'élimination de contenu inflammatoire sont guéris lentement, les glandes qui étaient atrophiées ont repris leur volume et leur activité 2-3 mois plus tard.

### CONCLUSION

D'après l'expérience ci-dessus le principe lytique de la morve est capable, à petites doses répétées, d'enrayer la marche fatale de l'infection établie lorsqu'il est injecté par la même voie que le virus et à la condition d'agir à un moment où l'organisme peut encore se défendre et résister aux suites de la lyse de microbes hébergés par lui. Dans une maladie expérimentale qui fait son évolution en 15-20 jours, c'est au plus tard entre le 6<sup>e</sup> et le 7<sup>e</sup> jour après l'inoculation de la culture de la morve qu'il faut commencer le traitement.

Mais si le filtrat lytique dilué est injecté en même temps qu'une dose de bacilles morveux, l'animal meurt de toxi-infection avant les animaux témoins.

On comprend donc la difficulté de maniement d'un pareil produit : efficace à un certain moment de l'infection il eut été dangereux la veille, et insuffisant si l'on tarde à l'utiliser.

## ACTION DU FORMOL SUR LE PRINCIPE BACTÉRIOLYTIQUE

Lors de nos premières études sur la lyse des bacilles morveux, nous avons cherché à stabiliser l'aspect d'un développement sur milieu gélosé où étaient apparues deux plages de bactériolyse ; nous avons déposé dans la partie basse de la gélose quelques gouttes de formol et avons placé ce tube à la chambre froide  $+ 5^{\circ}$ . Un mois plus tard à l'examen de ce tube nous avons constaté que le nombre des plages s'était considérablement accru. L'ensemencement sur milieu neuf du dépôt microbien nous a montré que les bactéries étaient tuées, c'était donc que : 1<sup>o</sup> le principe lytique résistait aux doses bactéricides de formol, et 2<sup>o</sup> que peut-être le principe lytique agissait sur des bactéries détruites par le formol [25].

Nous avons expérimenté guidés par ces hypothèses qui se sont montrées exactes l'une et l'autre. Mais puisque le filtrat lytique toxique pour les animaux sains et encore plus pour les animaux morveux exerce à petites doses une action curative spécifique, le filtrat formolé pouvait être un excellent antigène, très maniable.

Avec la collaboration de J. GENEVRAY nous avons recherché si la valeur antigène du filtrat lytique formolé était la même que celle du non formolé en cherchant à produire chez le lapin des anticorps antilytiques. L'expérience a confirmé encore ici notre hypothèse [25].

Ce filtrat formolé ayant conservé son pouvoir antigène avait perdu son pouvoir lytique tout au moins à la dose de 1 à 2 cm<sup>3</sup> alors qu'avant formolisation il opérait la lyse au dix millionième de cm<sup>3</sup>.

La fonction toxique tant pour les animaux sains que pour les animaux morveux s'était de même atténuée par l'action du formol.

Nous avons alors, en collaboration avec Mme C. JÉRAMEG, étudié les doses de formol optimales et la durée de séjour à l'étuve à 37° qui permettent d'obtenir un produit comparable à celui que Gaston RAMON avait réalisé en partant des toxines diphtérique et tétanique et qu'il a nommé anatoxine.

Les chapitres qui suivent nous montrent les résultats de quelques-unes des nombreuses expériences réalisées avec les filtrats lytiques formolés que M. R. LEGROUX a nommés anabactériolytiques et qu'il a, pour une commodité de langage, appelé du nom de la bactérie étudiée, anamorve, anawhitmore, anastaphylocoque, etc... [29].

### MARCHE DE L'ATTÉNUATION DU PRINCIPE LYTIQUE

Sous l'action de l'aldéhyde formique à 37° le principe lytique disparaît rapidement des solutions [27].

Le tableau suivant des expériences faites avec du filtrat lytique antistaphylococcique formolé à 0,5 mc<sup>3</sup> et à 5 cm<sup>3</sup> pour 1.000 est superposable à d'autres que nous avons obtenus en titrant les chutes d'activité d'autres filtrats, anticôlon notamment :

| Temps de contact     | Activité lytique par cm <sup>3</sup>   |                                      |
|----------------------|----------------------------------------|--------------------------------------|
|                      | principe formolé à 0 cm <sup>3</sup> 5 | principe formolé à 5 cm <sup>3</sup> |
| Avant formol . . .   | 1/10.000 000.000 de cm <sup>3</sup>    | 1/10.000.000.000 de cm <sup>3</sup>  |
| Après 4 heures . . . | 1/1.000.000 de cm <sup>3</sup>         | 1/100.000 de cm <sup>3</sup>         |
| Après 6 heures . . . | 1/100.000 de cm <sup>3</sup>           | 1/10.000 de cm <sup>3</sup>          |
| Après 8 heures . . . | 1/10.000 de cm <sup>3</sup>            | 1/5.000 de cm <sup>3</sup>           |
| Après 24 heures. . . | 1/1.000 de cm <sup>3</sup>             | 1/3.500 de cm <sup>3</sup>           |
| Après 2 jours . . .  | 1/750 de cm <sup>3</sup>               | 1/1.000 de cm <sup>3</sup>           |
| Après 3 jours . . .  | 1/500 de cm <sup>3</sup>               | 1/500 de cm <sup>3</sup>             |
| Après 4 jours . . .  | 1/400 de cm <sup>3</sup>               | 1/400 de cm <sup>3</sup>             |
| Après 5 jours . . .  | 1/250 de cm <sup>3</sup>               | 1/250 de cm <sup>3</sup>             |
| Après 6 jours . . .  | 1/100 de cm <sup>3</sup>               | 1/100 de cm <sup>3</sup>             |
| Après 7 jours . . .  | 1/50 de cm <sup>3</sup>                | intitrible                           |
| Après 8 jours . . .  | 1/30 de cm <sup>3</sup>                | intitrible                           |
| Après 9 jours . . .  | 1/10 de cm <sup>3</sup>                | intitrible                           |
| Après 10 jours . . . | entre 1 et 0                           | intitrible                           |
| Après 11 jours . . . | intitrible                             | intitrible                           |

Le titrage d'activité était fait pour obtenir la lyse totale d'un tube de bouillon après 18 à 20 heures à 37°, en tenant compte néanmoins de tubes qui donnaient une culture retardée après

deux ou trois jours de transport à la température du laboratoire (16°-18°).

On voit par ce tableau que l'activité lytique présente une décroissance superposable à celle de la toxine diphtérique après adjonction de formol : une toxine diphtérique tuant le cobaye au 1/1.000 de cm<sup>3</sup> est formolée ; après 24 heures de contact avec le formol à 37°, il faut injecter 0,1 cm<sup>3</sup> pour tuer le cobaye, après 3 jours, 1 cm<sup>3</sup>, après 5 jours, 2 cm<sup>3</sup>, après 10 jours, 6 cm<sup>3</sup> ; mais après 20 jours, 10 cm<sup>3</sup> de la toxine formolée ne tuent plus.

Ici la destruction du principe lytique dans le filtrat formolé *n'est qu'apparente* : même après un assez long séjour à 37°, il nous a été possible en effet, en prélevant 50 cm<sup>3</sup> ou 100 cm<sup>3</sup> de filtrat ana-bactériolytique, de remettre en évidence le principe lytique transmissible à la suite de deux ou trois passages rapides en présence d'une très petite quantité de bactéries vivantes et jeunes. Ce principe ana-bactériolytique se comporte ainsi comme une toxine détoxiquée, mais qui ne l'est qu'au regard d'un animal d'épreuve, le cobaye par exemple, et avec des doses relativement faibles ; si cette toxine atténuée pour le cobaye était injectée à un animal plus sensible et à fortes doses, elle serait encore capable de produire sa lésion spécifique (1).

#### VALEUR ANTIGÈNE DE L'ANABACTÉRIOLYTIQUE

Après avoir obtenu le principe ana-bactériolytique, et nous être assurés de sa perte d'activité, nous avons inoculé deux séries de lapins ; une première avec des solutions non formolées, une deuxième avec la solution ana-bactériolytique vieille de plus d'un mois, préparée par 0,6 cm<sup>3</sup> p. 1.000 de formol.

Nous avons fait cinq injections espacées à six jours d'intervalle ; chaque série comporte des animaux préparés par injection intraveineuse et des animaux préparés par injection intrapéritonéale. A la fin de l'immunisation le sérum des animaux s'est montré très antilytique, que le liquide ait été ou non formolé ;

(1) Cette constatation nous permet de comprendre comment de fortes doses d'anamorve favorisent l'extension des lésions des cobayes morveux, tandis que de faibles doses amènent la guérison des animaux. Voir p. 46.

après 30 minutes de contact *in vitro* 1 cm<sup>3</sup> de sérum des lapins préparés dans le péritoine neutralise 5 millions d'unités lytiques (nous avons considéré comme unité, à ce moment, la quantité minima pour engendrer la lyse d'un tube de bouillon en 16-18 heures à 37°) ; le sérum des lapins préparés par injection intraveineuse neutralise 50 millions d'unités lytiques [25].

Le principe lytique s'est donc comporté comme la toxine diphtérique en présence de formol ; il a perdu son activité spécifique, a conservé comme l'anatoxine de Gaston RAMON la totalité de son pouvoir antigène, il nous restait à voir s'il était possible de vacciner avec l'anamorve.

---

## VACCINATION PAR L'ANAMORVE

La constatation faite que le principe lytique, privé de sa propriété de lyser à la suite de l'adjonction de formol et après un séjour à l'étuve à 37°, conservait son pouvoir antigénique, a conduit à reprendre les essais de vaccination contre la morve au sujet de laquelle les premiers essais avec le principe lytique actif n'avaient pas donné de résultats encourageants. Le bacille de la morve fraîchement isolé du cobaye mort de la morve expérimentale, est ensemencé en bouillon ordinaire, sans glycérine, avec une petite quantité de filtrat et porté à 37°. Les bouillons continuent leur développement comme le bouillon témoin jusqu'à la 6<sup>e</sup> heure et ensuite se fait l'éclaircissement du milieu qui devient total vers la 18<sup>e</sup> heure. Dans ce milieu éclairci on ajoute 0,5-1,5 p. 1.000 de formol, sans filtration préalable, pour éviter les risques de contamination, et on le laisse à 37°. Entre 7-10<sup>e</sup> jour, on ne peut plus mettre le principe lytique en évidence dans 10 cm<sup>3</sup> de culture. On filtre alors cette culture formolée sur bougie Chamberland L<sup>3</sup> pour répartir dans les ampoules scellées afin de s'en servir dans la vaccination des cobayes contre la morve. L'innocuité du produit a été démontrée par cette expérience : à plusieurs cobayes mâles d'un poids de 350-475 gr. que nous avons injecté, soit dans le péritoine, soit par la voie sous-cutanée, avec des doses variant de 2 cm<sup>3</sup> à 10 cm<sup>3</sup> d'anamorve, doses répétées encore une fois, sans constater un déséquilibre dans la santé des cobayes :

|                     | 1 <sup>re</sup> inocul. | 2 <sup>e</sup> inocul. |
|---------------------|-------------------------|------------------------|
| Cobaye B 43 . . . } | 2 cm <sup>3</sup>       | 4 cm <sup>3</sup>      |
| — B 44 . . . }      |                         |                        |
| — B 45 . . . }      | 4 cm <sup>3</sup>       | 7 cm <sup>3</sup> 5    |
| — B 46 . . . }      |                         |                        |
| — B 49 . . . }      | 5 cm <sup>3</sup>       | 10 cm <sup>3</sup>     |
| — B 50 . . . }      |                         |                        |

Nous donnerons ici le poids des deux derniers qui ont reçu la plus forte dose de l'anamorve.

| B 50 | B 49 |
|------|------|
| 360  | 470  |
| 375  | 465  |
| 355  | 460  |
| 370  | 435  |
| 370  | 445  |
| 355  | 450  |
| 330  | 440  |
| 325  | 420  |
| 335  | 420  |
| 340  | 460  |
| 325  | 465  |
| 340  | 475  |
| 345  | 465  |
| 335  | 470  |
| 340  | 470  |
| 345  | 460  |

Tous ces cobayes sont éprouvés 16 jours plus tard.

Les cobayes de la série précédente en même temps que quatre autres cobayes mâles préparés par l'injection péritonéale de 1 cm<sup>3</sup> d'anamorve une première fois, 2 cm<sup>3</sup> la deuxième fois 6 jours après, qui ont montré un amaigrissement passager du deuxième au cinquième jour, sont inoculés, six jours après la 2<sup>e</sup> injection, avec une culture de morve (0,5 cm<sup>3</sup> de l'émulsion d'une anse de culture de la morve sur gélose, dans 8 cm<sup>3</sup> de bouillon stérile). Deux autres cobayes mâles neufs sont inoculés également avec la même quantité de culture de morve, ils servent de témoins.

|                                                                                        |                                                                                 |                                                    |   |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---|
| Tous reçoivent la morve<br>à la dose de 0 cm <sup>3</sup> 5<br>par la voie péritonéale | B 11, 1 cm <sup>3</sup> anamorve 6 jours d'interval. 6 cm <sup>3</sup> anamorve |                                                    |   |
|                                                                                        | B 12,                                                                           | —                                                  | — |
|                                                                                        | B 13,                                                                           | —                                                  | — |
|                                                                                        | B 14,                                                                           | —                                                  | — |
|                                                                                        | B 15                                                                            | } témoins                                          |   |
|                                                                                        | B 16                                                                            |                                                    |   |
|                                                                                        | B 43                                                                            | } restés de l'épreuve de l'innocuité de l'anamorve |   |
|                                                                                        | B 44                                                                            |                                                    |   |
|                                                                                        | B 45                                                                            |                                                    |   |
|                                                                                        | B 46                                                                            |                                                    |   |
|                                                                                        | B 49                                                                            |                                                    |   |
|                                                                                        | B 50                                                                            |                                                    |   |

Témoins : B 15 est mort le 19<sup>e</sup> jour. B 16 le 13<sup>e</sup> jour.

Telle était notre première expérimentation sur des séries de cobayes ; nous avons depuis souvent répété l'immunisation sur des cobayes mâles au moyen de l'anamorve avec différentes souches et avons toujours obtenu la survie des animaux préparés [28]. Nous avons pu conserver plus d'un an quelques-uns des animaux qui n'ont pas présenté par la suite de forme chronique de la maladie.

---

## TRAITEMENT PAR L'ANAMORVE

Nous avons eu l'idée d'essayer, par des injections d'anamorve, d'interrompre le cours de l'infection morveuse, toujours fatale chez les cobayes mâles inoculés dans le péritoine [29]. Dans nos expériences de vaccination par l'anamorve nous avons en effet remarqué que de faibles doses immunisaient quelques jours seulement après la dernière injection; et comme l'infection du cobaye inoculé dans le péritoine est pendant les premiers jours localisée au scrotum, nous avons pensé qu'avant la généralisation du bacille morveux, l'immunité générale pourrait se produire.

Une série de cobayes mâles est traitée à l'anamorve à petites et grosses doses par l'injection sous-cutanée de l'anamorve afin de voir si la morve expérimentale de cobaye est traitable par le produit et à quelle dose.

Ces cobayes ont reçu tous par la voie péritonéale, 0,5 cm<sup>3</sup> d'une émulsion de microbes vivants de la morve préparée de la même façon que dans les expériences précédentes.

Cobaye A 1, inoculé de 0,5 cm<sup>3</sup> de l'émulsion microbienne. Les testicules sont soudés dans leurs bourses au 2<sup>e</sup> jour et continuent à augmenter de volume. Après 48 heures de l'inoculation de la culture de la morve 1 cm<sup>3</sup> de l'anamorve lui a été injecté sous-cutanée et la même dose a été répétée les 2 jours suivants. Les lésions locales restent stationnaires jusqu'au 12<sup>e</sup> jour et on lui fait encore une série de 3 injections sous-cutanées de l'anamorve, toujours à la dose de 1 cm<sup>3</sup>. L'inflammation des bourses devient fluctuante; d'abord celle de gauche, ensuite celle de droite s'ouvrent et vident leur contenu de pus qui renferme en très petite quantité le microbe de la morve. Les plaies restent ouvertes pendant une semaine, puis se cicatrisent et l'animal reprend son poids normal.

Cobaye A 2 est le couple de A 1. Il reçoit la culture et l'anamorve dans les mêmes conditions. Guérison.

Cobaye A 3 reçoit la culture de la morve (0 cm<sup>3</sup> 5) dans le péritoine et à partir du 4<sup>e</sup> jour 1 cm<sup>3</sup> de l'anamorve sous-cutané. On fait une série de trois injections à 24 heures d'intervalle. L'orchite qui avait débuté le 3<sup>e</sup> jour augmente de volume jusqu'au 7<sup>e</sup> jour et après reste telle quelle; 10 jours après la première série de traitement on lui fait encore une série de 3 injections de l'anamorve. La bourse droite présentait un seul nodule, celle de gauche deux nodules de grosseur d'une noisette. Elles s'ouvrent et se vident pour être complètement guéries le 40<sup>e</sup> jour après l'inoculation de la morve.

Cobaye A 4, reçoit la culture de la morve (0 cm<sup>3</sup> 5) dans le péritoine et l'anamorve 1 cm<sup>3</sup> sous-cutané à partir du 4<sup>e</sup> jour, c'est-à-dire comme celui précédent. Evolution identique. On lui fait une deuxième série de traitement. La guérison est complète après la cicatrisation des plaies.

Cobaye 5, reçoit 0 cm<sup>3</sup> 5 la culture de la morve et 1 cm<sup>3</sup> de l'anamorve à partir du 6<sup>e</sup> jour, répété tous les deux jours suivants. Les bourses présentaient, à droite, un nodule de grosseur d'une noix, et à gauche, un nodule de la même taille et un autre un peu plus petit. Une deuxième série de l'inoculation de l'anamorve est faite 10 jours après la première. L'animal est guéri lentement après avoir vidé le contenu de ses bourses et la cicatrisation des lésions ouvertes est complète.

Cobaye A 6, est le couple du précédent, ici les orchites présentaient une grosseur moyenne et sont regressées après la deuxième série d'inoculation de l'anamorve sans s'abcéder.

#### *Grosses doses.*

Cobaye A 7, 48 heures après l'inoculation de 0 cm<sup>3</sup> 5 de l'émulsion du bacille morveux dans le péritoine, 4 cm<sup>3</sup> de l'anamorve lui a été injecté sous-cutané et répété les deux jours sui-

vants. L'engorgement de la bourse continue jusqu'au 6<sup>e</sup> jour et reste stationnaire jusqu'au 12<sup>e</sup> jour où on lui fait une autre série de traitement à l'*anamorve* à la suite de laquelle la bourse devient molle, s'ouvre et après avoir vidé son contenu inflammatoire l'animal guérit lentement.

Cobaye A 8. Il reçoit la culture de la morve dans le péritoine et l'*anamorve* sous-cutané en même temps que le cobaye A 7 ; 10 jours après la première série de traitement on lui fait une deuxième série (toujours 3 injections de 4 cm<sup>3</sup> de l'*anamorve* sous-cutané à 24 heures d'intervalle). Les orchites s'ouvrent et se vident lentement, mais avant de se fermer l'animal meurt au 33<sup>e</sup> jour de l'inoculation de la morve. A l'autopsie on voyait sur la muqueuse de l'estomac quelques chancres entourés d'une zone de congestion intense dont l'un était la cause de la perforation de l'organe d'où une péritonite.

Cobaye A 9, reçoit 0 cm<sup>3</sup> 5 de l'émulsion du microbe de la morve dans le péritoine et 4 jours après 4 cm<sup>3</sup> de l'*anamorve* sous-cutanée, injection répétée les deux jours suivants. La bourse gauche s'ouvre et se vide, celle de droite restant fermée on lui fait, 10 jours après la première série, une série de 3 injections de 4 cm<sup>3</sup> d'*anamorve* qui n'améliore pas son état général, il meurt 34 jours après de l'inoculation de culture de la morve.

A l'autopsie, on voyait une morve granuleuse au niveau de la rate et du foie, les ganglions inguinaux du côté de l'inoculation de virus volumineux ; l'ensemencement de ces ganglions donne des colonies déchiquetées de bac. de la morve.

Cobaye A 10. Le couple du précédent. Après deux séries de traitement les orchites ne se sont pas ouvertes et restent de la grosseur d'une noix.

Les ganglions mésentériques sont tuméfiés, l'animal devient cachectique et meurt le 33<sup>e</sup> jour après l'inoculation du virus. A l'autopsie : les organes internes ne montraient pas de lésions macroscopiques. L'ensemencement du sang est négatif. Celui des ganglions lymphatiques donne des colonies déchiquetées de bacille de la morve.

Cobaye A 11 reçoit 0 cm<sup>3</sup> 5 de la culture de la morve et 4 cm<sup>3</sup> de l'anamorve à partir du 6<sup>e</sup> jour, dose répétée les 2 jours suivants. Les bourses sont ouvertes le 11<sup>e</sup> jour; une deuxième série lui a été faite comme les cobayes A 5 et A 6, mais à la dose de 4 cm<sup>3</sup>.

L'aspect des chancres produit par l'ouverture des bourses est mauvais, dans l'abdomen on sent à la main un paquet de ganglions mésentériques. Il meurt le 28<sup>e</sup> jour de l'inoculation de la morve.

À l'autopsie : les lésions macroscopiques de la morve faisaient défaut, le paquet de ganglions mésentériques est rempli de pus. Le pus dans les bourses a l'aspect granuleux.

Cobaye A 12 est le couple de A 11.

Deux séries de traitement de 3 injections de 4 cm<sup>3</sup> d'anamorve à 10 jours d'intervalle. Les orchites ne sont pas ouvertes et ne guérissent pas, il meurt au 34<sup>e</sup> jour à la suite d'une péritonite chronique morveuse.

*Les témoins.* — Cette expérience a été commencée le 18-7-1932. 6 cobayes mâles, bien portants, étaient choisis et avaient reçu 0 cm<sup>3</sup> 5 de l'émulsion microbienne de la morve, dans le péritoine, en même temps que les 12 cobayes de ci-dessus.

|                                                |       |   |                                 |
|------------------------------------------------|-------|---|---------------------------------|
| Témoins A 19, meurt le 26-7-32 (forme toxique) |       |   |                                 |
| —                                              | A 20, | — | 30-7-32                         |
| —                                              | A 21, | — | 23-7-32                         |
| —                                              | A 22, | — | 1-8-32 (associé au pneumocoque) |
| —                                              | A 23, | — | 4-8-32                          |
| —                                              | A 24, | — | 25-7-32                         |

Nous avons relaté le détail de cette expérience en lui laissant toute la variété que représente le facteur individuel aussi bien chez les animaux traités que chez les témoins; nombreux avaient été auparavant nos essais, d'autres expériences ont suivi celle datée de juillet 1932 — lors de dernières séries nous avons assisté à une transformation de la morve aiguë des cobayes traités par l'anamorve en maladie chronique véritable farcin qui après trois mois a laissé nos animaux bien portants, prenant régulièrement du poids et dont les cicatrices cutanées sont le seul reliquat de l'infection dont ils ont guéri.

## CONCLUSION

D'après les résultats de nos expériences on peut conclure que le traitement à l'anamorve à la dose de 1 cm<sup>3</sup> injectée sous-cutanée ou intrapéritonéale répétée 3 jours consécutifs en deux séries à 10 jours d'intervalle, est suffisant pour arrêter la marche de la maladie et créer un état de résistance tel que l'organisme se défend contre la propagation du foyer localisé primitivement au niveau des organes génitaux et permet de vider ce foyer d'infection dans un temps plus ou moins court suivant l'individualité des cobayes. L'atrophie testiculaire n'est que momentanée car après deux ou trois mois les glandes reprennent un volume voisin de la normale ainsi, semble-t-il, que leurs fonctions physiologiques.

Si les doses d'anamorve sont supérieures à 2 cm<sup>3</sup> pour chaque injection, l'extension des lésions morveuses est favorisée, l'animal se cachectise et meurt ; nous avons vu précédemment que le formol ne faisait pas disparaître toute la propriété lytique (v. page 40) et après les essais sur les animaux morveux on peut dire qu'il persiste encore du pouvoir toxique.

---



## CONCLUSION GÉNÉRALE

Il résulte des expériences relatées au cours du présent travail que :

I. — Le filtrat des cultures âgées de bacille de WHITMORE contient un principe de lyse transmissible pour le bacille de la morve.

II. — Ce principe lytique, exalté par passages sur cultures jeunes de bacilles morveux, devient capable de lyser en série le bacille de WHITMORE; les passages répétés sur l'un des deux microbes ne diminuent pas l'activité lysante vis-à-vis de l'autre.

III. — Le filtrat de cultures âgées de bacille pyocyanique contient un principe lytique pour le bacille de la morve, et le principe lytique obtenu en partant du bacille de WHITMORE est capable de lyser le bacille pyocyanique; le bacille morveux se développe normalement en présence de filtrats lytiques d'autres bactéries que celles étudiées.

IV. — Les filtrats lytiques de bacille de la morve ou de bacille de WHITMORE sont toxiques pour les cobayes neufs, et extrêmement toxiques pour les cobayes inoculés de morve.

V. — Le filtrat lytique morveux dilué au 1/20 peut être injecté sans dommage aux animaux sains; une telle dilution injectée aux cobayes inoculés de morve peut arrêter l'évolution fatale de la maladie, sous certaines conditions de voies d'injection.

VI. — Les principes de lyse bactérienne ne disparaissent pas des milieux liquides en présence de doses de formol capables de détruire les corps bactériens; par l'action combinée de la chaleur, 37°, et du formol, 0 cm<sup>3</sup> 5 à 1 cm<sup>3</sup> 5 p. 1.000, on obtient la disparition *presque totale* des pouvoirs lytique et toxique des solutions bactériolytiques.

VII. — Les filtrats lytiques formolés conservent le pouvoir antigène spécifique d'engendrer *in vivo* les anticorps antilytiques; on a donné aux filtrats actifs formolés le nom d'anabacté-

riolytiques, et à chaque principe le nom de la bactérie correspondante : anamorve, anawhitmore, etc.

VIII. — L'anamorve est tolérée par les cobayes neufs même injectée à doses supérieures à 10 cm<sup>3</sup>; l'anamorve confère l'immunité au cobaye contre une morve expérimentale qui entraîne la mort des témoins en 12 à 15 jours.

IX. — Les injections intrapéritonéales ou sous-cutanées d'anamorve à des doses répétées de 1 cm<sup>3</sup>, empêchent la mort de cobayes inoculés de morve; l'intervention semble efficace jusqu'au 5<sup>e</sup> jour d'une évolution fatale en 12 à 15 jours; mais à doses élevées l'anamorve augmente l'infection des cobayes morveux.

X. — Les animaux neufs qui ont reçu à plusieurs reprises des injections d'anamorve possèdent un sérum qui, injecté aux animaux morveux, est capable d'interrompre l'évolution de la maladie.

---

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. BABES (A.). — *Arch. Med. exp.*, 1892.
2. BOUCHARD, CAPITAN et CHARRIN. — *Bull. Acad. Méd.*, Paris, 1882-1883.
3. BULLOCH (W.) et TWORT. (F.). — *Zbl. Bakt. Art.*, 1905.
4. CADEAC et MALET. — *C. R. Acad. Sc.*, Paris, 1886.
5. CALMETTE et DE POTTER. — *Ann. Inst. Past.*, 1926.
6. CESARI (E.). — *Traité de Microb.*, t. I, 1931.
7. CANTACUZÈNE et RIEGLER. — *Ann. Inst. Past.*, 1907.
8. CHAUVEAU (A.). — *C. R. Acad. Sc.*, Paris, 1868.
9. FINGER.
10. FISCHER (O.). — *Deuts. med. Wschr.*, 1920.
11. FLETCHER (W.). — *Ann. Rep. Inst. Med. Res. Kuala Lumpur*, 1919-1926.
12. FRÖHNER (E.) et HABERSANG. — *Mhft. Prakt. Tierheilk*, 1920.
13. GAIGER (S.-H.). — *Vet. path. and bact.*, 1932.
14. GALTIER. — *C. R. Acad. Sc.*, Paris, 1881.
15. HELMANN (C.). — 1891 (Cité par Vladimiroff).
16. HUTYRA (F.) et MAREK(Z.). — *Spezielle Pathologie und Therapie der Haustier*, 1922.
17. ISRAEL. — *Berl. Klin. Wschr.*, 1883.
18. KALNING (O.). — 1891 (Cité par Vladimiroff).
19. KLEINE (I. Z.). — *Hyg. Infect Kr.*, 1203.
20. LANFRANCHI. — *Med. Zociat.*, Torino, 1914.
21. LECLAINCHE (E.). — *Revue Vét. Zootech.*, 1892.
22. LEGROUX (R.). — Cité par PONS, *Ann. Inst. Past.*, 1927.
23. LEGROUX (R.) et KEMAL-DJEMIL. — *C. R. Ac. Sc.*, nov. 1931-janv. 1932.
24. LEGROUX (R.). — *C. R. Ac. Ac.*, janv. 1932.
25. LEGROUX (R.) et KEMAL-DJEMIL. — *C. R. Ac. Sc.*, janv. 1932.
26. LEGROUX (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1, 2 et 3 janv. 1932.
27. LEGROUX (R.) et KEMAL-DJEMIL. — *C. R. Soc. Biol.*, fév. 1932.
28. LEGROUX (R.), KEMAL-DJEMIL et JERAMEC (Mme). — *C. R. Ac. Sc.*, juin 1932.
29. LEGROUX (R.). — *Congrès d'Hygiène de Marseille*, sept. 1932.
30. LEGROUX (R.). — *La Presse Médicale*, 1933.
31. LEVY (E.), BLUMENTHAL (F.) et MARXER (A.). — *Z. Infekt. Kr.*, 1907.
32. LÖEFFLER. — *Arb. Gesundh. Amt. Berl.*, 1886.
33. LÖEFFLER et SCHUETZ. — *Deuts. med. Wschr.*, 1882.
34. LUHRS (v.). — *Handbuch der Path. Mik. Kolle*, W. et Wassermann Av., 1929.

35. MARXER (A.). — *Arch. Wiss. Prakt. Tierhkl.*, 1915.
36. METCHNIKOFF. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1890.
37. Mc FADJEAN (J.). — *Jou. Comp. Path.*, 1893, 1895, 1896, 1901, 1904, 1905.
38. MEYER (K. I.). — *Jou. Infet. Dis.*, 1913.
39. MIESSNER (H.). — *Zbb. Bakt. Arb.*, 1912.
40. MINETT (F. C.) et BULLOCH (W.). — *Syst. of Bact.*, 1930.
41. NICOLLE (Maurice). — *Ann. Inst. Past.*, 1906-1907.
42. NOCARD. — *Bull. Soc. Cent. Méd. Vét.*, 1894, 1896, 1899.
43. PANISSET (L.). — *Revue Gén. Méd. Vét.*, 1910.
44. PANISSET. — *Bull. et Mém. Société Sci. Vét. Lyon*, 1909.
45. PONS (R.). — *Ann. Inst. Past.*, 1927. — *Bul. Soc. Path. exo.*, 1932.
46. RENAULT et BOULEY. — *Rec. Méd. Vét.*, 1840.
47. ROBINS (G. D.). — *Studies from the Royal Victoria Hospital*, 1906.
48. ROUX (E.). — Cité par NOCARD in *Traité mal. microb. ani.*, 1896.
49. SAINT-CYR. — *Jour. Méd. Vét.*, 1863.
50. SCHUETZ. — *Arch. Wiss. Prakt. Toerkkl.*, 1894.
51. SCHUETZ et MIESSNER. — *Arch. Wiss. Prakt. Toerkkl.*, 1905.
52. SCHUETZ et SCHUBERT. — *Arch. Wiss. Prakt. Toerkkl.*, 1909.
53. SCHUETZ et WALDMANN (O.). — *Arch. Wiss. Prakt. Toerkkl.*, 1921.
54. STANTON (A.). — *Studies Inst. méd. Res. Kula Lumpur*, 1917.
55. STANTON (A.) et FLETCHER (W.). — *Jou. Hyg. Cem.*, 1925.
56. STANTON (A.), FLETCHER et TRANS. — *4e Congrès Far East Assoc. Trop. Med.*, 1921.
57. STANTON (A.), FLETCHER (W.) et SYMONDS (S. L.). — *Jou. hyg. Camb.*, 1927.
58. STRAUS (J.). — *Arch. Méd. exp.*, 1889.
59. SUDMENSEN (H.) et GLENNY (A. T.). — *Jour. Hyg. Camb.*, 1908.
60. TURRO (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 1908.
61. VALLÉE (H.). — *Bull. Soc. cent. méd. Vét.*, 1917-1927.
62. WHITMORE (A.). — *Jou. Hyg. Camb.*, 1913.
63. WHITMORE (A.) et KRISHNASWANI. — *Jou. Hyg. Camb.*, 1912.
64. WLADIMIROFF. — *Hand. d. path. Mik. Kolle*, M. et Wassermann, V., 1913.
65. E. MONDOLFO et A. MORETTI. — *Policlinico (Sez. med.)*, 1932.

# TABLE DES MATIÈRES

## PREMIÈRE PARTIE

|                                                | Pages |
|------------------------------------------------|-------|
| INTRODUCTION. . . . .                          | 1     |
| Le bacille de la morve . . . . .               | 5     |
| Le bacille de la morve, sa culture . . . . .   | 6     |
| Le bacille de la morve, sa virulence . . . . . | 9     |
| Pathologie chez les équidés. . . . .           | 11    |
| Pathologie chez l'homme . . . . .              | 13    |
| Maladie expérimentale . . . . .                | 17    |
| L'immunité dans la morve . . . . .             | 21    |

## DEUXIÈME PARTIE

|                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| Essais de vaccination par extraits microbiens . . . . .                           | 25 |
| Principes lytiques des bacilles de la morve, de Whitmore, pyocyaniques. . . . .   | 30 |
| Essais expérimentaux avec le principe lytique, les difficultés, toxicité. . . . . | 33 |
| Action du formol sur le principe lytique morveux : l'anamorve. . . . .            | 38 |
| Vaccination à l'anamorve . . . . .                                                | 42 |
| Traitement à l'anamorve. . . . .                                                  | 45 |
| CONCLUSION GÉNÉRALE . . . . .                                                     | 51 |
| BIBLIOGRAPHIE . . . . .                                                           | 53 |

VU : *le Président de Thèse,*  
ROBERT DEBRÉ.

VU : *le Doyen,*  
BALTHAZAR.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :  
*Le Recteur de l'Académie de Paris,*  
S. CHARLÉTY.

SORTI DES PRESSES DE  
L'IMPRIMERIE BARNÉOUD

== A LAVAL ==



